

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm B r o s i g

Zytologische Untersuchungen
von normalen und pathologisch veränderten
Urinsedimenten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinzhorst Loeprick
aus Berlin

1969
—



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Urologischen Klinik und Poliklinik der
Freien Universität Berlin
im Städtischen Krankenhaus Westend
Direktor: Professor Dr. med. Wilhelm B r o s i g

Zytologische Untersuchungen
von normalen und pathologisch veränderten
Urinsedimenten

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an der
Medizinischen Fakultät der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Heinzhorst Loeprick
aus Berlin

Dekan: Professor Dr. med. Hans Heinz N a u m a n n

Referent: Professor Dr. med. Wilhelm B r o s i g

Korreferent: Professor Dr. med. Friedrich S t e i n



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Freien Universität Berlin

Promoviert am: 28.1.1969

D I S P O S I T I O N

=====

	Seite
I. Einleitung	
Entwicklung und Grundlagen der Zytologie	1
II. Zytologische Untersuchungen des Urinsedi- ments	9
A. Das normale Urinsediment	9
B. Entzündliche Veränderungen	17
C. Tumorerkrankungen	19
a. Benigne Prozesse	19
b. Maligne Prozesse	21
D. Gewinnung des Materials, Fixierung, Färbetechnik	25
E. Gradeinteilung der zytologischen Befunde	30
1. Originaleinteilung nach PAPANICOLAOU	
2. Eigene Einteilung der Befunde	
III. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen	32
A. Abstriche von Leichenorganen	32
B. Reihenuntersuchungen an gesunden Männern im Rahmen von Einstellungs- untersuchungen	34
Harnzytologische Untersuchungen an Patienten der Geschwulstberatungsstelle	37
IV. Diskussion	52
Zusammenfassung	57
Literaturverzeichnis	59
Lebenslauf des Verfassers	
Anhang: Photographien	

1. Einleitung

=====

Grundlagen und Entwicklung der Zytologie

=====

Neben den Anwendungsmöglichkeiten der Zytologie auf dem Gebiet der Bestrahlungsbehandlung, der Endokrinologie, bei Enzymstudien und Untersuchungen des Verhaltens von Karzinomzellen in Blut- und Gewebekulturen (51), liegt ihre größte Bedeutung in der Diagnostik von bösartigen Tumoren. Da zur Zeit auch modernste Behandlungsmethoden die Heilungsaussichten bei Krebserkrankungen nicht entscheidend verbessern konnten, liegt das Schwergewicht weiterhin auf der Diagnose des Krebses in einem sehr frühen Stadium. Hier ist die Zytologie eine weitere Bereicherung des medizinischen Rüstzeugs. Sie ist ein Zweig der pathologischen Anatomie. Bei der Zytodiagnostik handelt es sich um die Untersuchung von einzelnen oder in Gruppen liegenden Zellen (48), die spontan oder durch irgendwelche Maßnahmen aus ihrem Verbands gelöst sind. Die Methode basiert auf der Tatsache, daß rasch wachsende Tumoren an ihrer Oberfläche eine verstärkte Abschilferungstendenz aufweisen (39). Diese vermehrte Exfoliation von Zellen maligner Tumoren wird hervorgerufen durch eine Abnahme des Zusammenhaltens aneinandergrenzender Tumorzellen wegen Mangels an interzellulärer Kittsubstanz, welcher durch gesteigerte Hyaluronidasebildung bedingt sein soll (49, 59). Somit werden die Zellen dann der mikroskopischen Untersuchung zugänglich.

Während die histologische Geschwulstdiagnostik ihre Schlüsse aus dem Verhalten gegenüber der Umgebung zieht und ihre Hauptkriterien für Malignität das aggressive, in-

filtrierende und destruirende Wachstum sind, beruht die zytologische Diagnose auf morphologischen Kriterien der einzelnen Zelle, unter Berücksichtigung des gesamten Ausstriches (7, 106). Die zytologische Diagnose ist gewissermaßen eine quantitative Diagnose, die aus einer Summe von Einzelkriterien besteht (115). Trotz vielfacher Bestrebungen ist es bisher nicht gelungen, ein morphologisches oder histochemisches Merkmal aufzudecken, um eine Krebszelle eindeutig als solche zu identifizieren. Auch die Elektronenmikroskopie konnte hier nicht wesentlich neue Gesichtspunkte erbringen (6). So ist man weiter gezwungen, mit den bis jetzt bekannten Zellveränderungen bei der zytologischen Krebsdiagnostik auszukommen, die allerdings nicht absolut spezifisch für Zellen von bösartigen Tumoren sind, sondern auch unter anderen Bedingungen vorkommen können (54, 106).

Die Versuche, an Hand von einigen abgeschälften Zellen eines bösartigen Tumors zur richtigen Diagnose zu gelangen, gehen schon bis in das vorige Jahrhundert zurück.

Im Jahre 1843 beobachtete WALSHE (111) Gewebsbröckel im Sputum, die von einem bösartigen Tumor stammten. POUCHET (78) berichtete 1847 über Beobachtungen an der Zellzusammensetzung des Vaginalabstriches. BEALE (5) fand 1860 Tumorzellen im Sputum eines Patienten mit Pharynxkarzinom. 1864 veröffentlichte SANDERS (93) einen Fall, wo er bei der Untersuchung des Urinsedimentes Zellen und Zellverbände fand, von denen er annahm, daß sie von einem bösartigen Tumor stammten. So konnte er bereits zytologisch einen malignen Blasentumor diagnostizieren. 1892 hielt FERGUSON (31) die mikroskopische Untersuchung des Harnsediments neben der Zystoskopie für die beste Möglichkeit, Blasentumoren zu diagnostizieren. ROVSING (86) stellte schon 1895 fest, daß die frühe Diagnose des Nierenkrebses durch den Nachweis von Tumorzellen im Urinsediment

möglich ist. Bei der Untersuchung des Harnsediments von sieben Patienten mit Mikrenkrebs fand er in drei Fällen Tumorzellen.

Um die Jahrhundertwende schien die Methode zunächst wieder in Vergessenheit zu geraten, vor allen Dingen wegen der Entwicklung anderer diagnostischer Verfahren, wie zum Beispiel Röntgenologie oder Konstruktion modernerer endoskopischer Instrumente und flexibler Biopsiezangen. Zytologische Untersuchungen in größerem Umfange wurden praktisch jetzt nur durchgeführt an Zellmaterial aus Exsudaten, Transsudaten und dem peripheren Blut bei Blutkrankheiten (43). Wenn später wieder das Interesse an der Zytodiagnostik stark zunahm, so ist das ganz besonders ein Verdienst von PAPANICOLAOU (70, 71). Er zeigte die Leistungsfähigkeit der zytologischen Tumordiagnostik sowohl bei der Untersuchung des Vaginalabstriches von Patientinnen mit Krebs der Cervix uteri, als auch des Urinsediments bei Tumoren des Harntraktes. An der von PAPANICOLAOU und MARSHALL angegebenen Methode (72) ist vor allen Dingen die Färbungs- und Fixierungstechnik von besonderer Bedeutung. Sie gestattet eine schonende Aufbereitung und Anfärbung des Zellmaterials, sodaß alle zellulären Strukturen gut erhalten bleiben. Zur Zeit bedient sich die überwiegende Mehrheit der Zytologen der von PAPANICOLAOU angegebenen Methode.

In den letzten zwanzig Jahren ist die Zytologie wieder aktuell geworden und ihre Anwendung ist auf eine große Anzahl der menschlichen Organe ausgedehnt worden. Über die Leistungsfähigkeit und Treffsicherheit der zytologischen Tumordiagnostik bei den verschiedenen Organen sollen einige Zahlen Auskunft geben. Die Häufigkeit von Tumorzellfunden im peripheren Blut Krebskranker wird zwischen einigen Prozenten (16, 43, 69) und fast 100 % (76) angegeben. Die richtig-positiven Ergebnisse

der Zytologie bei Karzinomen der Mundschleimhaut liegen je nach Autor bis zu 97,5 % (43,100). SANDLER (95) konnte in 91 % der Fälle von Karzinomen der Mundschleimhaut eine Übereinstimmung der Ergebnisse von Biopsie und Zytologie feststellen. Besondere Bedeutung gewinnen die Ergebnisse noch dadurch, daß mehrere Fälle von "Karzinomen in situ" ohne jegliche klinische Symptomatik diagnostiziert werden konnten (96).

Völlig versagt hat bisher die Zytodiagnostik bei bösartigen Tumoren der Parotis. Von sieben Patienten mit einer solchen Erkrankung ergab nicht ein Ausstrich von Spülflüssigkeit des Ausführungsganges ein eindeutig positives Ergebnis, obwohl in einigen histologischen Schnitten der Einbruch des Tumors in den Ausführungsgang gesichert werden konnte (91).

Bei Karzinomen des Ösophagus und des Magens hatte VON HAAM (43) in 86 % der Fälle richtig - positive zytologische Befunde. In diesem Bereich liegen auch etwa die Ergebnisse anderer Autoren (24,53,98). In einer ähnlichen Größenordnung liegen die Erfolge bei Karzinomen des Colons. KNOERNSCHILD und CAMERON (49) erreichten bei Ausstrichen von Einlaufflüssigkeit, wie auch SPJUT und NAVGULIS (105) bei der zytologischen Untersuchung von Waschlösungen eines Silikon-Schaum-Einlaufes 80 % richtig - positive Befunde.

Die meisten Autoren sind sich einig, daß die Methode bei der Diagnostik von Tumoren der Haut nur von geringem Wert ist (43,62). Ebenso unbefriedigend ist auch die zytologische Untersuchung der Pleura- und Peritonealflüssigkeit (62,85).

Bei Frauen mit Mammakarzinomen konnte VON HAAM (43) in 90 % der Fälle richtig - positive Ergebnisse erzielen. QUERO et al. (81) fanden im Abstrich bei 4 Frauen mit Morbus

Papet der Brustwarze typische Zellen, während bei 2 Fällen mit Ekzem der Brustwarze die Abstrichuntersuchung negativ verlief.

Als günstig werden auch die Ergebnisse der zytologischen Untersuchung des Sputums zur Verbesserung der Frühdiagnose von Lungentumoren bezeichnet, besonders bei Anwendung spezieller Konzentrierungsmethoden (33,43,50,90,92). Nach Angaben von MC DONALD et al. (61) kann mit Hilfe der Zytologie in 70 bis 90 % der Fälle von Bronchialkarzinom die richtige Diagnose gestellt werden, während durch die Biopsie hier nur etwa 35 % erfaßt werden können. Die überwiegende Mehrheit der Zytologen ist sich darüber einig, daß die Zytodiagnostik am erfolgreichsten ist bei der frühen Erkennung von Karzinomen der Cervix uteri und zwar in über 90 % der Fälle (2,18,52). Hierbei ist besonders zu betonen, daß die Zytologie sich als sicherer erwies als die Biopsie zur Aufdeckung von "Karzinomen in situ" (38,60). Bei Lokalisation der Karzinome im Bereich des Fundus uteri sind die Ergebnisse dagegen wesentlich schlechter (61). PICKREN und BURKE (75) benutzten den zytologischen Ausstrich mit Erfolg, um die diagnostische Sicherheit von Schnellschnitten (Gefrierschnitten) zu erhöhen. Mehrfach waren im Ausstrichpräparat Tumorzellen nachweisbar, während sie im histologischen Schnitt fehlten. Der Schnitt war mitunter zu dick, um zelluläre Einzelheiten erkennen zu lassen, gestattete jedoch noch eine ausreichende Beurteilung des histologischen Bildes.

Die Treffsicherheit der Methode zur Diagnose von Tumoren des Harntraktes wird von den einzelnen Autoren unterschiedlich beurteilt. Jedoch hält die Mehrheit der Untersucher die Anwendung dieser Methode für nützlich (72,87,88), wobei allerdings bei den einzelnen Organen recht große Unterschiede auftreten.

Wenig zufriedenstellend sind hier bisher die Ergebnisse

bei Tumoren der Niere(28,35,46). Zum Teil soll die Tatsache hierfür verantwortlich sein, daß der Tumor erst in einen Kelch oder das Nierenbecken einbrechen muß, damit Zellen in den Urin gelangen können (80,103). BUNGE und KRAUSHAAR (12) konnten jedoch bei einem Fall zeigen, daß der Einbruch in einen Tubulus ausreichte, um zur Diagnose führende Tumorzellen im Ausstrichpräparat finden zu können.

Die Tumorzellfunde im Urinsediment bei Patienten mit Prostatakarzinom liegen zwischen 15 % und 60 % (8,23,35, 39,101). Einige Untersucher konnten ihre richtig - positiven Befunde jedoch bis auf 94 % erhöhen, indem sie entweder das Exprimat untersuchten, oder das Urinsediment nach vorausgegangener Prostatamassage (32,34,37). Diese Maßnahme wird allerdings von anderen Autoren dann als zu gefährlich abgelehnt, wenn klinisch bereits der Verdacht auf ein Prostatakarzinom besteht(10,40).

Erwartungsgemäß ist die Anwendung der Zytodiagnostik bei bösartigen Blasentumoren wesentlich erfolgreicher. Während die meisten Zytologen bei etwa 85 bis 90 % der Fälle von Blasenkarzinom mit Hilfe der Harnzytologie die Diagnose stellen können (14,19,23,26,43,45,57), ist es anderen Autoren möglich, bei jedem Patienten mit einem Blasenkarzinom, Tumorzellen im Urinsediment nachzuweisen(44).

Ein nicht zu unterschätzender Vorteil der Zytologie besteht auch darin, daß der Patient durch diese Methode im Gegensatz zur Zystoskopie kaum belästigt wird. Einen interessanten Bericht geben MEZERA et al.(67) über Untersuchungen an Arbeitern, die einem bekannten Blasenkarzinogen ausgesetzt waren, dem Paraaminobiphenyl. Hier wurden während eines Zeitraumes von fünf Jahren pro Patient durchschnittlich 5 Zystoskopien durchgeführt, bei einem Arbeiter sogar 36. Besonders eindrucksvoll war jedoch die Tatsache, daß hier in einigen Fällen einem positiven zytologischen Befund mehrere Wochen bis Monate später ein Blasentumor folgte, obwohl mehrere

weitere Zystoskopien zur Zeit des positiven zytologischen Befundes negative Resultate ergaben. Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß auch andere diagnostische Verfahren wie die Röntgenuntersuchung und andere Maßnahmen nicht immer hundertprozentig sicher sind. So soll nach MEZERA et al. (67) selbst die Biopsie bei der Aufdeckung bösartiger Blasentumoren eine Ungenauigkeit von 10 % aufweisen. Sie fällt zum Beispiel dann negativ aus, wenn das Gewebe nicht aus der richtigen Stelle entnommen wurde.

Natürlich ist ein Vergleich zwischen den Ergebnissen der einzelnen Autoren nicht ohne weiteres möglich, da sie von der Art des Krankenguts, der Entnahmetechnik und vielen anderen Bedingungen abhängig ist. Auch ist es von Bedeutung, ob die zytologischen Untersuchungen in großen Kliniken mit Speziallaboratorien durchgeführt werden, oder in kleineren Kliniken. Einige Autoren sind auch der Meinung, daß die Zytodiagnostik nur von wenigen Spezialisten beherrscht wird und so von geringem Wert für den praktischen Routinebetrieb ist (106). Dem kann man jedoch gegenüberstellen, daß diese Methode natürlich ebenso entsprechende Kenntnisse und vor allen Dingen Erfahrung erfordert wie alle anderen speziellen Gebiete der Medizin (3). In diesem Zusammenhange ist es auch interessant zu erwähnen, daß VON HAAM (41) im Laufe von sieben Jahren die Treffsicherheit seiner positiven zytologischen Befunde von 77% auf 89,4 % erhöhen konnte, während sich seine " falsch - negativen " Ergebnisse von 1,5 % auf 0,9% verringerten.

Von fast allen Autoren wird auch immer wieder festgestellt, daß die Zytologie auf keinen Fall andere bewährte diagnostische Verfahren verdrängen soll (7), sondern ein weiteres zusätzliches Verfahren darstellt. Es besteht auch Einigkeit darin, daß die zytologische

- - -

Verdachtsdiagnose eines bösartigen Tumors stets durch andere Maßnahmen wie histologische Untersuchung oder Röntgenaufnahmen gesichert werden sollte (52, 62).

Die zytologische Tumordiagnostik ergibt zwar nicht immer befriedigende Ergebnisse, doch liefert sie mitunter den einzigen Anhalt für das Vorhandensein eines bösartigen Tumors, führt in vielen Fällen zur Entdeckung eines „ Carcinoma in situ “ (44, 48, 62, 65) und ist so wesentlich mitbeteiligt an der Frühdiagnose maligner Geschwülste.

11. Zytologische Untersuchungen des Urinsedimentes

A. Das normale Urinsediment

Die Anwendung der Zytodiagnostik in der Urologie setzt eine genaue Kenntnis der Zusammensetzung und der einzelnen Bestandteile des normalen Urinsedimentes voraus. Ebenso unerlässlich sind auch Kenntnisse in der normalen und pathologischen Histologie.

Es soll hier vorausgeschickt werden, daß die überwiegende Mehrheit der Kriterien für Malignität den Zellkern betreffen, besonders was die Betrachtung im Lichtmikroskop anbetrifft. Die Elektronenmikroskopie hat hier etwas weitergeführt beim Studium der Veränderungen des Zytoplasmas (6). Jedoch ist für die Zytodiagnostik die Morphologie des Zellkernes weiter entscheidend.

Der Ruhekern ist durch eine scharf gezogene Membran charakterisiert und zeigt im Innern zwei oder mehr Nukleolen. Ungefärbt treten somit kaum irgendwelche Strukturen deutlich hervor, sodaß angenommen wurde, daß die an der fixierten und gefärbten Zelle sichtbaren Bestandteile nicht vital präformiert sind, sondern wesentlich von der Art der Fixierung und Färbung abhängen. Einige interessante Versuche ließen jedoch eine andere Deutung wahrscheinlicher erscheinen (54). Durch verschiedene Maßnahmen, wie Abklemmen der Gefäße oder leichte Narkose konnten an lebenden Zellen mehrmals hintereinander reversible Gerüststrukturen hervorgerufen werden. Ähnliche Ergebnisse zeigten Vitalfärbungsversuche mit Neutralrot, bei denen unter Sauerstoffmangel Färbungen der Chromatinstrukturen sehr deutlich auftraten, um bei Sauerstoffzufuhr wieder zu verschwinden. Man leitet hieraus den Schluß ab, daß es im Ruhekern vorgebildete Gerüststrukturen gibt, die durch rever-

sible Dehydratation deutlich gemacht werden können. Das Volumen des Zellkernes ist praktisch ein Maß für die durchschnittliche Leistung der Zelle. Eine Stoffwechselsteigerung über die Norm hinaus macht sich durch eine Vergrößerung des Zellkernes bemerkbar, sowie auch seines Nukleolus. Bei der Atrophie dagegen findet man eine Verkleinerung des Volumens, eine zunehmende Verdichtung des Kernchromatins und mitunter auch Veränderungen des Protoplasmas. Auch die degenerativen Zellveränderungen bis zur Autolyse sind am Zellkern am deutlichsten zu beobachten unter den Erscheinungsbildern der Karyolysis, Karyorhexis, Kernwandhyperchromasie und Pyknose. Die einzelnen Stadien sind unterschiedliche Bilder der Verschiebung des Chromatins im Kern mit Massierung in bestimmten Partien, Verklumpung und Flüssigkeitsverlust. Einen frühen Anhalt für den Zelltod gibt auch die sogenannte glänzende Beschaffenheit des Nukleolus im Phasenkontrastmikroskop. Die Veränderungen, die im Zytoplasma auftreten, sind je nach Art der spezifischen Zusammensetzung der Zelle als "trübe Schwellung" oder "kada veröse Trübung" bekannt, was durch Wasseraufnahme in die Mitochondrien hervorgerufen wird. Man nimmt an, daß die degenerativen Veränderungen zuerst im Zytoplasma auftreten, welches zunächst granulär, später schaumig und dann vakuolär aussieht. Diese Veränderungen können unter anderem durch Maßnahmen wie Anoxie, Hunger, Veränderungen des osmotischen Druckes und bakterielle Toxine erzeugt werden. Die hoch differenzierten Strukturen des endoplasmatischen Reticulums werden wahrscheinlich viel eher als die Mitochondrien geschädigt, wie neuere Untersuchungen vermuten lassen (97). Eine weitere Manifestation der Zellschädigung im Zytoplasma ist die abnorme Ablagerung und Retention verschiedener Substanzen. Bei degenerierten Zellen im Urinsediment kommen gelegentlich runde oder unregelmäßige, mitunter fragmentierte eosinophile innerhalb des Zytoplasmas gelegene Körper vor (65). Da die degenerativen Veränderungen im Kern erst später als im Zytoplas-

ma einsetzen, findet man oft Kerne in exfoliiertem Material, die ihres umgebenden Plasmas beraubt sind und als nacktkernig bezeichnet werden. Alle Zellen, die man im Urin finden kann, unterliegen hier Schrumpfungsvorgängen und zwar sowohl der Kerne als auch des Zytoplasmas. In Versuchsreihen ist festgestellt worden, daß diese Schrumpfungsvorgänge keine Abhängigkeit vom pH-Wert und der Salzkonzentration im Urin zeigen (23). So dürfen also Reaktion und spezifisches Gewicht des Urins unberücksichtigt bleiben.

Die Bestandteile des normalen Urinsedimentes lassen sich in zwei Gruppen einteilen. So findet man auf der einen Seite die Zellen der verschiedenen Abschnitte des Urogenitaltraktes, die konstant exfoliiert werden (44) und so in wechselnder Menge im Harn erscheinen. Ihre Anzahl variiert sehr stark unter den verschiedenen pathologischen Bedingungen. Erheblich vermehrt kommen sie so zum Beispiel bei Steinerkrankungen, entzündlichen Prozessen und Geschwülsten vor.

Außerdem können im Harnsediment Erythrozyten, Leukozyten, gelegentlich Histozyten, Plasmazellen, Kristalle, Bakterien, Hefen und bei kleinen Läsionen Fibrozyten beobachtet werden.

Zunächst sollen die exfoliierten Zellen beschrieben werden, die aus dem Urogenitaltrakt stammen. Es muß jedoch gleich erwähnt werden, daß normalerweise die Übergangsepithelien den Hauptanteil der im Harnsediment vorkommenden Zellen ausmachen, doch auch alle übrigen Zellen können vorkommen. So ist es von großer Bedeutung, sie identifizieren zu können.

Die Hauptstückepithelien der Niere sind gewöhnlich ziemlich hoch und haben ein gekörntes, trübes Zytoplasma. Der runde Kern liegt meist zentral. Wenn man mehrere Hauptstückepithelien im Verbande findet, so lassen sich meist keine deutlichen Zellgrenzen erkennen. Zur Basis hin zei-

gen sie eine senkrechte Streifung, die auf anisotropen, sich oft in Körnchen auflösenden Stäbchen beruht (73) und mit zunehmender Entfernung vom Glomerulus abnimmt. Dieses Charakteristikum, wie auch ein zum Lumen hin gerichteter Bürstensaum lassen sich jedoch nur bei gutem Erhaltungszustand der Zellen nachweisen, der bei exfoliierten Zellen im Urinsediment allerdings nur selten gegeben ist.

Die Zellen des dünnen Schenkels der Henleschen Schleife sind platter und haben vorspringende Kerne. Bei ihnen findet man den Bürstensaum nicht mehr. Die Epithelien des dicken Schenkels der Henleschen Schleife ähneln etwas den Hauptstückepithelien. Auch sie haben ein gekörntes Zytoplasma mit der basalen Streifung, lassen aber als wichtiges Merkmal zur Unterscheidung den Bürstensaum vermissen und sind auch von geringerer Höhe (73, 82).

Im Bereich des Mittelstücks ist das Epithel wieder höher und das Zytoplasma heller. Von ihnen lassen sich die Zellen des Schaltstückes kaum unterscheiden, die allerdings besonders stark anfärbbare Kerne besitzen (82).

Die Zellen des Sammelrohres sind im Anfangsteil isoprismatisch und werden immer mehr hochprismatisch bis zur Area cribriformis der Papille. Von hier an werden sie schließlich zweischichtig, tragen einen Oberflächensaum (73) und gehen am Umschlagsrand der Nierenkelche in das Übergangsepithel über. Dieses Übergangsepithel kommt nur in den ableitenden Harnwegen vor und steht in seinem Aufbau dem Plattenepithel nahe. Es kleidet Nierenkelche, Nierenbecken, Ureter, Blase und die pars prostatica der Urethra aus und besitzt als spezielle Differenzierung an der Oberfläche eine Kutikularschicht (33, 82).

Es gelingt nicht, diese Übergangsepithelien weiter zu unterscheiden und sie bestimmten Organen zuzuordnen Entsprechend ihrer Herkunft aus oberflächlichen oder tieferen Schichten

zeigen sie Unterschiede in Form, Größe und Anfärbbarkeit. Die Zellen der oberflächlichen Schichten, die auch Superfizialzellen genannt werden, haben einen deutlich pyknotischen Kern, mitunter auch zwei oder mehrere, die dann meist uniform in Gestalt und Größe sind (79, 114). Diese Zellen sind überwiegend polygonal gestaltet, mit einem kleinen zentral oder etwas exzentrisch liegenden Kern. An ihrer zur Basis gerichteten Fläche sind Vertiefungen vorhanden, in welche die Köpfe der tieferen birnenförmigen oder spindelförmigen Zellen hineinragen. Je tieferen Schichten die Zellen entstammen, desto mehr verlieren sie an Größe, werden oval oder rund und tragen häufig Fortsätze (65, 68, 82). Das Zytoplasma ist etwas dunkler und die Kerne werden größer und bläschenförmig mit gut erkennbarem feinem Chromatingerüst. Die Übergangsepithelien der tieferen Schichten werden auch als Parabasalzellen und Basalzellen bezeichnet. In Bezug auf Form, Größe und Kern-Plasmarelation ergeben sich bei ihnen kaum Abweichungen. Es sollen auch Formen auftreten können, die kleinere benachbarte Zellen umschließen, was gelegentlich auch bei malignen Zellen beobachtet werden kann (23). Während des Aufbereitungsvorganges rollen sich die Übergangsepithelien so auf, daß sie gelegentlich langen dünnen Zylinderepithelien gleichen. Zweikernige epitheloide Zellen mit etwas dunklerem Zytoplasma und scharf begrenzten Kernen sollen aus dem Nierenbecken stammen (23), können jedoch auch in allen anderen Anteilen des Übergangsepithels vorkommen. Die weibliche Urethra wird zum Teil von Übergangsepithelien und dann weiter zum Vestibulum hin von Plattenepithel ausgekleidet. Außerdem begegnet man in den seitlichen Buchten und Nischen prismatischen Drüsenzellen, wie sie in ähnlicher Form auch in den Littreschen Drüsen der pars cavernosa der Urethra vorkommen. Diese Schleimzellen sind gewöhnlich hochprismatisch oder auch platt und ihr Aussehen ist von dem jeweiligen Funktionszustand abhängig (73). Die Zellen, die man von der männlichen Urethra im Harnsediment findet, sind Übergangsepithelien bis zur pars diaphragmatica, dann hochprismatische Epithelien und schließlich Platten-

epithelien aus der Fossa navicularis. Diese Zellen des Plattenepithels gleichen in den verschiedenen Schichten den bereits beschriebenen Übergangsepithelien, die einzeln oder in Haufen angetroffen werden.

Die normale Prostata stößt nur wenige Zellen ab. Sie sind von zylindrischer Gestalt und zeigen Zeichen einer sekretorischen Aktivität. Ihr Zytoplasma ist beinahe schaumig oder vakuolär, und der runde oder ovale Kern pflegt an einem Ende zu liegen. Hin und wieder nehmen die Zellen auch eine runde Form an, was gewöhnlich aber häufiger bei malignen Zellen vorkommt. Bei der sogenannten Prostatahypertrophie werden die Zellen häufiger exfoliiert, sind etwas größer und zeigen oft reichlich eosinophiles Zytoplasma. Ihre Kerne sind leicht vergrößert, homogen und klar, doch besteht in der Regel Uniformität in Größe und Form. Wenn man Zellhaufen findet, beobachtet man häufig eine honigwabenähnliche Struktur, da die Zellmembranen gut intakt bleiben (74). Bereits degenerierte Exemplare haben oft ihr Plasma verloren und bestehen nur noch aus einem sich dunkel, gleichmäßig anfärbenden, basophilen Kern. Besonders bei älteren Männern sieht man konzentrisch geschichtete Massen eines eiweißartigen eingedickten Sekretes, die verkalken können und dann Prostatasteine genannt werden.

Zellen aus den übrigen Abschnitten der männlichen Genitalorgane werden nur verhältnismäßig selten im Urinsediment gefunden. Während die verschiedenen Stufen von Zellen der Spermiogenese nur bisweilen gesehen werden, befinden sich Spermatozoen häufiger im Urinsediment. Ihre Identifizierung ist unter Umständen erschwert, wenn der Schwanz nicht nachzuweisen ist. Allerdings sind die Köpfe der Spermatozoen immer noch kleiner als die Kerne der kleinzelligsten Karzinome (23).

Zu Fehldeutungen geben häufig die Zellen der Bläschendrüse Anlaß. Es sind niedrige, meist zylindrische Zellen, die mitunter ganz bizarre Formen annehmen, sehr groß werden

können, mit einem großen, meist basal gelegenen, gleichmäßig dunkel gefärbten Kern. Im Harnsediment kommen sie einzeln oder in lose geordneten Gruppen vor und enthalten oft gelbe Pigmentkörnchen, was dann ihre Erkennung sehr erleichtert (73,82). Charakteristische Zellen im Abstrich aus der Samenblase, beziehungsweise in der Samenflüssigkeit sind große Histiozyten mit Phagozytoseaktivität, die besonders häufig bei über fünfzig Jahre alten Männern auftreten (36). Es ist eine große runde Zelle mit einem oder zwei exzentrisch gelegenen häufig nierenförmigen, hyperchromatischen Kernen (74). In diesen Zellen kann eine unterschiedliche Anzahl von Spermatozoen eingeschlossen sein. Wenn diese dichte Massen in den Zellen bilden und dadurch nicht erkannt werden können, so ist eine Fehldeutung und Verwechslung mit malignen Zellen möglich (36, 74). Die Epithelien des Ductus epididymidis sind schmal, hochprismatisch, mit kugeligen Kernen und besitzen an der Oberfläche als Stereozilien bezeichnete unbewegliche Fortsätze (82). Die vom Ductus deferens herstammenden Zellen sind ebenfalls hochprismatisch und tragen nicht flimmernde Fortsätze, doch sind ihre Kerne mehr langgestreckt.

Keine Schwierigkeiten bereitet es, die auch im normalen Sediment in geringer Anzahl vorkommenden Erythrozyten und Leukozyten zu erkennen. Weniger häufig findet man Plasmazellen, Lymphozyten und verschiedene histiozytäre Zellen (7, 23). Einmal sind es Zellen, die infolge von zahlreichen Vakuolen ein schaumiges Zytoplasma zeigen. Die Kerne liegen meist exzentrisch und sind oft auch etwas nierenförmig gestaltet. Häufig kommen hier auch zytoplasmatische Einschlüsse wie Erythrozyten und Leukozyten vor. Andere Formen sind die mehrkernigen histiozytären Riesenzellen, die den Fremdkörperriesenzellen sehr ähnlich sind. Ihr Zytoplasma enthält oft phagozytierte Bestandteile wie Lymphozyten, Leukozyten und andere Zellkerntrümmer. Die Kerne sind klein, rund oder oval, mit

scharfen Kernmembranen, fein verteiltem Chromatin und deutlichen Nukleolen (7, 23). Wenn der zur Verarbeitung kommende Urin durch einen Katheter gewonnen wurde, so können infolge von Läsionen auch Fibrozyten in das Sediment gelangen. Schließlich sieht man in den Urinsedimenten auch noch verschiedene Kristalle, Bakterien, sowie Hefen, die jedoch bei der Tumordiagnostik ohne Bedeutung sind, da sie nie zu Fehldeutungen Anlaß geben.

B. Entzündliche Veränderungen.

Veränderungen der Zellausstriche durch entzündliche Prozesse geben häufig Anlaß zur Verwechslung mit tumorverdächtigen Zellen. Daher ist es notwendig, die Veränderungen des Ausstrichbildes und Zellatypien bei entzündlichen Erkrankungen richtig zu beurteilen.

Bei Krankheiten im Bereich der ableitenden Harnwege wie Zystitis, Pyelonephritis, Urethritis, Prostatitis, sowie auch bei Steinleiden und Neoplasmen fällt zunächst eine erheblich verstärkte Exfoliation von Zellen auf, wobei der Zellreichtum des Ausstriches jedoch nicht mit der Schwere der Krankheit parallel zu gehen braucht (44, 65, 68, 74).

Für das Gesamtbild bei Entzündungen sind zunächst die typischen Zellen charakteristisch. So überwiegen bei akuten entzündlichen Prozessen polymorphkernige Leukozyten, während bei chronischen Fällen Lymphozyten, Makrophagen und Plasmazellen häufig sind (97). Außerdem findet man in wechselnder Menge Erythrozyten, Bakterien, Pilze, Hefen und die verschiedenen Formen von Zylindern, je nach Art der Erkrankung im Ausstrich. Die erwähnten, bei entzündlichen Erkrankungen vorkommenden Zellen stören häufig die zytologische Untersuchung. So wurde versucht, deren Anzahl durch antibiotische Behandlung zu verringern (23). Jedoch führt diese Maßnahme auch zu einer unerwünschten Reduktion der Anzahl Tumorzellen. Vermutlich fördert die Entzündung, die oft Neoplasien begleitet, die Desquamation von Tumorzellen.

Im Gegensatz zum normalen Zellbild findet man bei entzündlichen Erkrankungen erheblich mehr Zellen aus den tieferen Schichten.

Recht schwere, gelegentlich zu wechselnde Zellveränderungen werden bei der ulzerösen Zystitis und bei der Pyelonephritis beobachtet (9, 113).

Die ausgeprägtesten Zellatypien sollen bei der interstitiellen Nephritis gefunden werden (57). BUNGE und KRAUSHAAR(11)

untersuchten Ausstriche von Granulationsgewebe aus einem menschlichen Ureter und fanden dabei keine Zelle, die sie als karzinomverdächtig hätten ansprechen können.

Eine oft mißgedeutete, wahrscheinlich entzündliche Zelle, ist eine etwa 5 bis 50 Kerne enthaltende Riesenzelle (35). Diese Kerne zeigen jedoch keine Hyperchromasie und sind regulär begrenzt.

Bei entzündlichen Prozessen sind die exfoliierten Zellen oft geschwollen, die Kerne können hyperchromatisch, vergrößert und unregelmäßig sein, jedoch ist die Kern-Plasmarelation im wesentlichen unverändert. Das Zytoplasma ist unterschiedlich anfärbbar und zeigt eine mehr oder weniger deutliche Vakuolisierung. Die sichtbaren Kern- und Plasmaveränderungen bei den entzündlichen Zuständen sind zum Teil identisch mit den bereits beschriebenen degenerativen Veränderungen. Bei manchen Virusinfektionen kann man außerdem bestimmte intranukleäre oder intrazytoplasmatische Einschlüßkörper finden (97).

C. Tumorerkrankungen

a. Benigne Prozesse

Sehr schwierig ist es, die Diagnose eines gutartigen Tumors auf Grund der Beurteilung des zytologischen Ausstriches zu stellen. Die gutartigen Papillome pflegen gewöhnlich nicht mehr Zellen als das normale Übergangsepithel zu exfoliieren (9).

Wie auch beim Verdacht auf bösartige Geschwülste im Bereich des Harntraktes ist bei den gutartigen Tumoren eine häufige Wiederholung der Untersuchung besonders wichtig, da bei den Papillomen im Gegensatz zu den Karzinomen die Zellen sporadisch exfoliiert werden sollen (30). Nach MELAMED und KOSS, sowie anderen Autoren ist es nur möglich, ein gutartiges Papillom zu diagnostizieren, wenn man grössere Fragmente des Tumors im Ausstrich finden kann (65). Die exfoliierten Papillomzellen weisen gewisse Zellatypien auf, doch zeigen sie insgesamt eine gewisse Gleichförmigkeit. Oft unterscheiden sich die Papillomzellen kaum von normalen Übergangsepithelien. Besonders die Papillome des Nierenbeckens sollen Zellen exfoliieren, die den normalen Übergangsepithelien sehr ähnlich sind (113).

Die Zellen zeigen gewöhnlich eine ellipsoide Form mit relativ viel Zytoplasma und runden oder ovalen Kernen. Das Chromatingerüst ist meist normal strukturiert, doch findet man auch eine leichte Hyperchromasie und sehr deutliche Zellgrenzen.

Sehr häufig sieht man von Papillomen stammende Zellen im Ausstrich in Form von größeren Zellaggregaten.

In diesem Zusammenhang sollen auch die beim Prostataadenom vorkommenden Zellen erwähnt werden. Sie sind größer als normale Prostataepithelien, mit kleinen homogenen Kernen und reichlich Zytoplasma. Werden sie als größerer Zellverband abgestoßen, zeigen sie eine "Honigwabenstruk-

tur" wegen ihrer sehr gut erhaltenen Zellgrenzen (74).
Auch diese Zellen können gelegentlich mit Tumorzellen
verwechselt werden.

b. Maligne Prozesse

Fast alle Zytologen sind der Meinung, daß die Diagnose eines malignen Tumors nicht allein aus einer einzigen Zelle gestellt werden kann, sondern stets unter Berücksichtigung des gesamten Zellbildes. Wie bereits erwähnt zeigen die Urinsedimente bei malignen Tumoren des Harntraktes einen größeren Zellreichtum, der durch die stärkere Abschilferungstendenz der Tumoren bedingt ist (38). Sehr häufig findet man die Tumorzellen im Ausstrich in Form von größeren Aggregaten. Die Zellen sind unregelmäßig angeordnet, ihre Zellgrenzen nur undeutlich, und die Zellhaufen scheinen häufig von einer den ganzen Verband umgebenden Zytoplasmagrenze eingefaßt zu sein, im Gegensatz zu Haufen von normalen Übergangsepithelien, die eine mehr unregelmäßige äußere Grenze haben (74,79).

Die einzelnen Zellen des Ausstriches zeigen zum Teil recht erhebliche Unterschiede an Größe und Form als Folge des überstürzten und ungeordneten Tumorstadiums. Gelegentlich sind die Tumorzellen in charakteristischen Mustern angeordnet, so zum Beispiel bei manchen Adenokarzinomen in Rosettenform. Die Einzelzelle ist häufig vergrößert und zeigt oft unregelmäßige, bisweilen bizarre Formen. BUNGE und STEIN (13,14) fanden bei der Untersuchung von Tumorzellen in "in vitro - Kulturen" die gleichen Zellveränderungen wie im histologischen Schnitt. Sie sahen häufig eine Kaulquappenform, wenn die Zellen frei im Medium umherschwammen.

Die normale Zellmembran weist im elektronenmikroskopischen Bild Vorwölbungen auf, sogenannte Mikrozotten, deren verminderte Anzahl bei Neoplasmen für die herabgesetzte Kohärenz verantwortlich sein soll.

Zunächst sollen die Veränderungen des Zytoplasmas von Tumorzellen beschrieben werden.

Häufig ist das Zytoplasma nicht klar, sondern weist mitunter haarförmige Strähnen oder feine Granula auf (10). Auffällig ist auch eine veränderte Anfärbbarkeit des Zytoplasmas im Verhältnis zu den übrigen im Ausstrich vorkommenden Zellen. Nicht selten kann man Einschlüsse wie Pigmentgranula, Leukozyten, Lymphozyten, Plasmazellen oder Zelltrümmer finden (94, 100). Eine atypische Vakuolisierung des Zytoplasmas ist besonders häufig bei Adenokarzinomen zu finden, sie kommt zum Beispiel aber auch in Histiozyten vor (7, 39, 64, 71). REAGAN und MOORE fanden bei 6000 Zellen in Ausstrichen von der Cervix uteri in 2,2 % zytoplasmatische Vakuolen, davon 69,6 % bei Zellen, die aus einem malignen Prozeß stammten. Manche sehr gut differenzierte Neoplasmen der Niere sollen bisweilen jedes Kriterium der Malignität vermissen lassen(83).

Von einigen Autoren wird den Tumorzellen phagozytotische Aktivität zugeschrieben, von anderen jedoch abgelehnt (23, 94, 100). Das Zytoplasma ist meist sehr knapp im Verhältnis zum Kern. Ein Teil des Zytoplasmas kann aber unter den osmotischen Bedingungen im Urin verlorengehen und somit fälschlich eine angewachsene Kern - Plasmarelation vermutet werden (79).

Beim Hypernephrom sind die Kerne groß und variieren stark an Form und Größe. Hier ist das Zytoplasma besonders reichlich, schaumig aussehend und kann so den Eindruck eines sehr kleinen Zellkernes erwecken (23).

Obwohl viele Zellveränderungen sehr häufig bei malignen Tumoren gefunden werden, sind sie letztlich nur ein Symptom des beschleunigten, ungeordneten Wachstums und damit des gesteigerten Zellstoffwechsels. Auch elektronenmikroskopische Untersuchungen erbrachten keine neuen Erkenntnisse und konnten kein spezifisches Merkmal aufdecken, das nur bei Krebszellen vorkommt. Die sichtbaren Unterschiede zwischen Karzinomzellen und normalen Zellen sind im wesentlichen nur quantitativer Natur.

Die Zellen von malignen Tumoren haben häufig die Tendenz, ihr organisiertes lamelläres Ergastoplasma zu verlieren. Die Mitochondrien in Tumorzellen sind kleiner. Ihre Gesamtzahl in Krebszellen scheint auch geringer als in normalen Zellen zu sein (6, 54).

Die Veränderungen des Zellkernes bei Zellen bösartiger Geschwülste sind von wesentlich größerer Bedeutung als die des Zytoplasmas. Es fällt zunächst die oft erhebliche Größe der Zellkerne im Verhältnis zum Zytoplasma auf. Wie bei der ganzen Zelle findet man auch bei den Kernen häufig sehr unterschiedliche Formen. Sie sind oft gelappt, gefurcht oder länglich. Nach RIEGEL ist der normale Quotient aus mittlerem Kerndurchmesser und Durchmesser der ganzen Zelle 0,5 bis 0,7. Bei Tumorzellen soll er häufig zwischen 0,8 und 1,0 liegen (85).

Die Kerne sind hyperchromatisch, mit grobem, verplumpten und unregelmäßig angeordnetem Chromatingerüst. Die Kernmembranen scheinen oft entrundet, verdickt und sehen oft perlschnurartig aus, was durch die Verklumpung der peripher gelegenen Chromatinanteile verursacht wird (8, 71).

Man muß jedoch daran denken, daß Verwechslungsmöglichkeiten mit Pyknosen oder überfärbten Kernen bestehen.

In den Kernen sieht man vermehrte und vergrößerte Nukleoli, die sich zum Teil erheblich untereinander in Form und Größe unterscheiden (11). Die Nukleolus - Kern - Relation ist zugunsten des Nukleolus verändert. Während dieses Verhältnis normalerweise etwa 0,2 beträgt, findet man bei Tumorzellen einen Wert über 0,22 (36, 85). Häufig sind die Kerne auch fragmentiert (71, 115). In malignen Tumoren sind oft vielkernige Zellen, die durch Amitose entstehen können. Es treten auch pathologische Mitosen auf. Die Störung der Kernteilung kann zu Diaster- und Triasterbildung, oder auch zu Chromosomenabsprengungen führen (54, 108). Eine pathologische Polyploidie kommt

außer bei malignen Tumoren auch bei Strahlenschädigungen und Intoxikationen vor. Ihre Folgeerscheinungen sind Riesenkerne, Vielkernigkeit und Polymorphie der Kerne. Bei "in vitro - Kulturen" von Nierenkarzinomzellen fanden BUNGE und KRAUSHAAR viele Riesenzellen, die denen glichen, die im Urinsediment vorkommen können (11,15). Diese vielkernige Riesenzelle soll die für Malignität verdächtigste Zelle sein, die man im Sediment bei Neoplasmen des Nierenparenchyms finden kann.

Da das sogenannte "Carcinoma in situ" von besonderer Bedeutung für die Früherkennung von bösartigen Geschwülsten ist, sollen auch seine charakteristischen zytologischen Merkmale erwähnt werden. Nach MELAMED und KOSS (65) unterscheidet man das "Carcinoma in situ", das aus unveränderten Übergangsepithelien hervorgeht von dem, das aus praeexistenten Papillomen entsteht. Viele Zellen gleichen sehr der normalen Epithelzelle mit gut differenziertem Zytoplasma. Das gesamte Zellbild ist nicht so vielgestaltig. Die Zellen liegen manchmal einzeln, meist jedoch in kleinen Haufen oder Gruppen. Die Zellgrenzen sind jedoch immer sehr deutlich. Die Kerne sind überwiegend rund und liegen zentral. Die Kern - Plasmarelation ist zugunsten des Kernes verschoben. Die Kernmembran ist oft verdickt, das Chromatingerüst vergrößert und verplumpt (21). Man findet auch immer wieder darunter einige typische Tumorzellen.

D. Gewinnung des Materials, Fixierung, Färbetechnik.

Zur Anfertigung der Präparate soll am besten frisch gelassener Urin benutzt werden. Die Verwendung von Morgenurin ist unzweckmäßig, weil es durch die lange Verweildauer des Urins in der Blase eher zu Zersetzungserscheinungen der Zellen kommt (22, 23). Je saurer die Reaktion des Urins ist, desto stärker soll seine zellzersetzende Wirkung sein (59). Aus diesem Grunde muß auch eine möglichst schnelle Verarbeitung des frisch gelassenen Urins erfolgen. Sowohl bei Männern als auch bei Frauen hat es sich erwiesen, daß es nicht erforderlich ist, Katheterurin zu verwenden (80).

Die Verarbeitung des frisch gelassenen Urins sollte nicht später als nach 30 Minuten erfolgen. Wenn das nicht möglich ist, können die Zellen durch verschiedene Methoden konserviert werden. Man kann nach BOYER auf zehn Teile Urin ein Teil 5 %iges Formalin hinzufügen (8) und diese Mischung dann weiter wie frisch gelassenen Urin behandeln. SOLOMON und AMELAR fixieren Urin mit einer gleichen Menge 10 %igen Formalins (103).

Um eine größere Urinproduktion zu erzielen, läßt man den Patienten reichlich Flüssigkeit zu sich nehmen (79). Es sollten mindestens 50 ml Urin verwendet werden, um eine möglichst große Anzahl von Zellen gewinnen zu können. Bei Verdacht auf einen malignen Tumor der Niere oder des Harnleiters muß der Urin durch einen Ureterenkatheter aufgefangen werden, um den Sitz des Tumors lokalisieren zu können.

Wenn Verdacht auf einen Harnleitertumor besteht, lassen sich mehr Zellen durch Vorbeiziehen einer Schlinge an diesem Tumor gewinnen (9).

Bei Verdacht auf ein Prostatakarzinom soll sich nach verschiedenen Autoren die Untersuchung des Urins nach

vorausgegangener Prostatamassage am besten bewährt haben (8, 32, 34).

Um in den Ausstrichen möglichst viele Zellen zu erhalten, sind verschiedene Konzentrationsverfahren angegeben worden. Einige Autoren wenden die sogenannte Millipore - Technik an (20, 29, 43, 99, 103). Hierbei wird der Urin durch dünne Membranen mit einer bestimmten Porengröße gesaugt. Die Zellen bleiben auf dieser Membran haften und werden dann dem üblichen Fixierungs- und Färbungsgang unterworfen.

Ein anderes Konzentrationsverfahren ist die sogenannte "Silicone - Flotation - Methode" (59). Eine Siliconflüssigkeit mit bestimmtem spezifischen Gewicht wird mit Urin überschichtet und zentrifugiert.

Die zellulären Bestandteile werden dadurch je nach ihrem spezifischen Gewicht getrennt und in bestimmten Schichten konzentriert.

Diese Methode eignet sich auch zur Elimination von Erythrozyten und Leukozyten aus sehr blutreichen Urinsedimenten. Hier wird zum Zentrifugieren Albumin - Lösung und physiologische Kochsalzlösung benutzt (63).

Zur Färbung der Präparate hat sich die Methode nach PAPANICOLAOU am besten bewährt (1, 7, 27, 35, 115). Gebräuchlich ist ebenfalls die "Acridin - Orange - Fluoreszenz - Technik" (56, 76, 109, 112, 114). Hierbei werden die Zellen mit Acridin - Orange gefärbt und unter ultravioletterm Licht betrachtet. Die Kerne zeigen grüne Fluoreszenz und das Zytoplasma leuchtet rot auf und zwar in Abhängigkeit von ihrem Gehalt an Desoxyribosenucleinsäure und Ribosenucleinsäure.

Der zytochemische Nachweis der D P N H - Diaphorase - Aktivität zur Identifizierung von Tumorzellen ergab keine befriedigenden Ergebnisse (77).

Es sind auch Versuche unternommen worden, eine automa-

tische Suchmethode zu entwickeln. So benutzten MELLORS et al. ein Verfahren, bei dem die Zellen mit Fluorochrom gefärbt und mit ultravioletem Licht beleuchtet wurden (66). Da die Krebszellen im Verhältnis zu normalen Zellen mehr Fluorochrom aufnehmen, senden sie pro Lichteinheit mehr fluoreszierendes Licht aus. Die Lichtimpulse werden in einen Volt - Ausschlag umgewandelt und wenn dessen Amplitude groß genug ist, auf ein elektronisches Zählgerät übertragen (25, 66).

Zur Anfertigung der eigenen Ausstrichpräparate wurde nach einer Modifikation der von PAPANICOLAOU angegebenen Technik vorgegangen. Diese soll hier ausführlicher beschrieben werden (70, 72).

Es werden durchschnittlich 50 ml frisch gelassenen Urins verwendet, der sofort 5 Minuten lang bei 2000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert wird. Der überstehende Urin wird abgossen und das im Zentrifugenröhrchen verbleibende Sediment mit 5 ml 96 %igen Alkohol versetzt und vorsichtig geschüttelt. Nach ungefähr einer Stunde wird nach erneutem Zentrifugieren von dem Sediment ein dünner Ausstrich auf einem entfetteten Objektträger angefertigt.

Wenn der Ausstrich eben am Rande zu trocken geginnt, wird er in eine aus gleichen Teilen von absolutem Alkohol und Äther bestehende Mischung für 24 Stunden eingebracht. Eine längere Lufttrocknung würde eine Fehlfärbung des Zytoplasmas, Schwellung, Formverlust und Strukturveränderungen der Kerne verursachen. Bei sehr blutreichen Urinsedimenten können die Erythrozyten hämolysiert werden durch Hinzufügen von gleichen Teilen einer 3 %igen Essigsäure zum Alkohol - Äthergemisch.

Ein vorheriges Bestreichen des Objektträgers mit Eialbumin - Glycerin, wie es von einigen Autoren angegeben wird (104, 110), erübrigt sich, da sich bei den eigenen Untersuchungen gezeigt hatte, daß der Sedimentausstrich

beim Eintauchen in die Äther - Alkohollösung nicht abschwimmt, wenn sich am Rande des Präparates eine eben erkennbare Austrocknungszone gebildet hat.

Färbung:

- 1) Einbringen der Ausstriche in 96 %igen Alkohol für 2 Minuten
- 2) Für 2 Minuten in 70 %igen Alkohol
- 3) 3 Minuten lang spülen in destilliertem Wasser. Hier ist besondere Vorsicht erforderlich, da sich bei zu grober Behandlung in destilliertem Wasser sehr leicht das Zellmaterial vom Objektträger löst.
- 4) 3 Minuten Kernfärbung mit Hämatoxylin nach HARRIS (Merck)
- 5) Vorsichtiges Spülen der Präparate in mehrfach erneuertem Leitungswasser, bis keine Farbwolken mehr sichtbar sind
- 6) Bläuen der Präparate in einer Lösung von 3 ml Ammoniaklösung und 97 ml 70 %igen Alkohol für 3 Minuten
- 7) Spülen der Präparate in 70 %igem Alkohol für 2 Minuten
- 8) 2 Minuten spülen in 96 %igen Alkohol
- 9) Plasmagegenfärbung in Orange - G - Lösung (o G 6 Merck) für 1 1/2 Minuten
- 10) In 2 Gefäßen mit 96 %igen Alkohol je 2 Minuten lang spülen
- 11) 1 1/2 Minuten färben in Polychromlösung (E A 50 Merck)
- 12) Erneutes Spülen in 2 Gefäßen mit 96 %igem Alkohol für je 2 Minuten

- 13) Einbringen der Präparate in 2 Gefäße mit absolutem Alkohol für je 2 Minuten.
- 14) Nach Belassen der Ausstriche in 2 Gefäßen mit Xylol für mindestens je 3 Minuten werden die Präparate in Kanadabalsam eingedeckt.

Um eine einwandfreie Färbung zu erhalten, müssen die Alkohollösungen häufig frisch angesetzt und die Farblösungen grundsätzlich vorher filtriert werden. Auch sind die angegebenen Färbezeiten genau einzuhalten.

Bei gut gelungener Färbung erscheinen die Zellkerne blau bis violett, das Zytoplasma zart grünblau bis hellviolett, während acidophile Zellen und Erythrozyten ziegelrot angefärbt sind.

E. Gradeinteilung der zytologischen Befunde.

Bei der Auswertung der Zellausstriche sind zur Klassifizierung der Befunde zum Teil recht unterschiedliche Einteilungen gemacht worden. Die Mehrheit der Autoren bedient sich einer Gradeinteilung, die zunächst von PAPANICOLAOU und später mit geringen Abweichungen auch von anderen Zytologen angegeben wurde (23, 35, 36, 80, 88). Sie entspricht folgender Einteilung:

Grad I : Normale Zellen

Grad II : Atypische Zellen im Ausstrich, jedoch nicht tumorverdächtig.

Grad III : Zellen mit wenigen tumorverdächtigen Atypien, jedoch nicht ausreichend charakteristisch für die Diagnose.

Grad IV : Anwesenheit einer geringen Anzahl für einen malignen Tumor sprechender Zellen.

Grad V : Große Anzahl von eindeutig malignen Zellen oder Zellhaufen.

Ein Ausstrichpräparat, das bei der Übersicht weniger als 6 Zellen pro Gesichtsfeld enthält, sollte als unbefriedigend beurteilt und wiederholt werden. Übereinstimmend wird auch bestätigt, daß die Klassen IV und V nicht absolut beweisend für ein Neoplasma sind, sondern die Diagnose stets durch die Histologie gesichert werden muß.

Ergebnisse der Klasse I und II sagen lediglich aus, daß keine tumorverdächtigen Zellen im Ausstrich nachgewiesen wurden. Sie schließen aber auf keinen Fall einen malignen

Tumor aus (79).

Ein Befund der Klasse III sollte auf jeden Fall Anlaß zu weiteren intensiven Kontrolluntersuchungen sein (44).

Die Auswertung von in der Literatur angegebenen zytologischen Untersuchungen zeigte, daß bei einem Ergebnis der Gruppe V nur äußerst selten ein falscher Befund erhoben wird.

Für praktische Belange dürfte jedoch eine Einteilung ausreichend sein, bei der Grad I und II als "unverdächtig", Grad III als "zweifelhaft" und Grad IV und V als "tumorverdächtig" zusammengefaßt werden (2, 10, 40). Auch hier wurde diese Einteilung benutzt.

Eine Erläuterung der Begriffe "falsch-negativ" und "falsch positiv" ist ebenfalls erforderlich. "Falsch negativ" bedeutet, daß die zytologischen Befunde in die Gruppe I oder II eingeordnet wurden, obwohl klinisch ein maligner Tumor nachgewiesen werden konnte.

Bei einem "falsch positiven" Ergebnis wurden die zytologischen Ausstriche in die Gruppen IV und V eingestuft, während klinisch kein Anhalt für einen malignen Prozeß gewonnen werden konnte.

Je größer die Erfahrung des Autors ist, desto geringer wird die Anzahl der "falsch positiven" Ergebnisse sein. Auch die "falsch negativen" Ergebnisse werden ebenfalls durch optimale Technik und Erfahrung bei der Untersuchung reduziert werden können. In Abhängigkeit hiervon sollte ein Befund als "zweifelhaft" Klasse III möglichst selten angegeben werden.

III. Ergebnisse der eigenen Untersuchungen.

=====

A. Abstriche von Leichenorganen.

Um aus eigener Anschauung heraus die verschiedenen Zellen, die im Urinsediment zu finden sind, identifizieren zu können, wurden Abstriche von den Organen des Harntraktes bei Leichen angefertigt. Das Material wurde von 5 männlichen Leichen im Alter zwischen 48 und 72 Jahren entnommen, die im Pathologischen Institut obduziert wurden. Bei keiner dieser Leichen wurde ein maligner Tumor der Nieren oder ableitenden Harnwege nachgewiesen. Andere größere pathologische Veränderungen waren auch nicht festzustellen. Etwa 24 bis 48 Stunden nach dem Tode erfolgte die Entnahme des Zellmaterials durch vorsichtiges Schaben mit einem kleinen scharfen Löffel auf der Schnittfläche der eröffneten Organe.

Auf diese Weise wurden aus folgenden Bereichen des Urogenitaltraktes Abstriche entnommen: Nierenrinde, Nierenmark, Nierenkelch, Nierenbecken, Harnleiter, Blasenfundus, Blasenhalsh, Harnröhre, Hoden, Nebenhoden, Prostata, Samenblase und Samenleiter. Diese Geschabsel wurden sofort in je ein Röhrchen mit zellfreiem Urin eingebracht und dort etwa zwei Stunden belassen. Zellfreier Urin wurde durch Filtrieren von normalem Urin gewonnen. Vor Verwendung dieses Urins erfolgte jeweils die mikroskopische Kontrolle auf Zellfreiheit.

Die weitere Verarbeitung dieser Zellsuspensionen wurde wie bei den normalen Urinsedimenten nach der bereits beschriebenen Methodik durchgeführt.

Bei Durchmusterung der Präparate zeigte sich, daß die Ausstriche reichlich Zellen des Blutes und des jeweiligen Zwischengewebes enthielten. Sonst glichen die Zellen denen, die im gewöhnlichen Urinsediment vorkommen. Sie

sind bereits in dem Abschnitt über das normale Urinsediment eingehend beschrieben worden, sodaß an dieser Stelle hierauf verzichtet werden kann.

Durch die Art der Entnahme bedingt finden sich in vielen Ausstrichpräparaten größere Zellverbände und Gewebsbröckel. So konnten deshalb häufig geschwänzte Zellen im Verband beobachtet werden, die mit dem Fortsatz bis zur Unterlage reichten und somit eindeutig als Zellen der tieferen Schicht des Übergangsepithels identifiziert waren. Ebenso war in vielen Präparaten der sogenannte Cuticularsaum an der zum Lumen hin gerichteten Seite der Übergangsepithelien deutlich zu erkennen. Beim Vergleich der Ausstrichpräparate, die vom Übergangsepithel angefertigt wurden, konnten keine Unterschiede zwischen den Zellen von Blase, Ureter, Nierenbecken oder Nierenkelch festgestellt werden. In der Nähe der Papillen findet sich im histologischen Schnitt zwar ein hochprismatisches Epithel, wie es auch die Sammelrohre zusammensetzt, doch geht diese Form im Zellausstrich praktisch verloren.

Eine nähere Differenzierung der verschiedenen Zellen des Nierenparenchyms im Ausstrichpräparat ist nicht möglich, im Gegensatz zum histologischen Präparat.

Sehr eindrucksvoll waren auch bei den von Leichenorganen angefertigten Ausstrichen die Zellen aus der Samenblase mit ihren erheblichen Schwankungen von Form und Größe. Sie können leicht den Verdacht auf Tumorzellen erwecken.

B. Reihenuntersuchungen an gesunden Männern im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen.

Wie auch die Abstriche von den Leichenorganen wurden diese Reihenuntersuchungen an gesunden Männern mit dem Ziel durchgeführt, aus eigener Anschauung und Erfahrung einen Überblick über die Zusammensetzung des normalen Urinsediments von gesunden Personen zu gewinnen. Es sollte auch festgestellt werden, mit welcher Häufigkeit mit dem Auftreten von nicht eindeutig zu beurteilenden oder suspekten Zellen zu rechnen ist. Es bestand hierbei jedoch nicht die Absicht, möglicherweise einen malignen Tumor der ableitenden Harnwege zu entdecken. Zu diesem Zweck war die Anzahl der untersuchten Personen natürlich zu gering.

Da es sich um Reihenuntersuchungen im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen handelte, mußte natürlich darauf verzichtet werden, Katheterurin zu verwenden. Aus diesem Grunde wurde lediglich Männerurin untersucht, um Beimengungen von Zellen der weiblichen Genitalorgane auszuschließen.

Es gelangten die Urinproben von 102 Männern im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen in einem Industriebetrieb zur Untersuchung. Die Männer befanden sich im Alter von 17 bis 62 Jahren. Das Durchschnittsalter betrug etwa 35 Jahre. Zum Zeitpunkt der Untersuchung waren alle Personen dieser Gruppe in beschwerdefreiem Zustand. Insbesondere bestanden keine Beschwerden, die einen Hinweis auf eine floride Erkrankung im Bereich der ableitenden Harnwege gegeben hätten. Aus den Anamnesen ergab sich, daß 3 Männer in früheren Jahren angeblich Nierenkoliken durchgemacht hatten. In einem Fall lag ein auf Tolbutamid eingestellter Diabetes mellitus vor.

Bei allen Untersuchungen wurde frisch gelassener Urin verwendet.

Die erhaltenen Urinmengen betrugen 15 ml bis 180 ml, durchschnittlich 100 ml. Die spezifischen Gewichte lagen zwischen 1014 und 1029, am häufigsten um 1020. Die pH - Werte schwankten zwischen 4,0 und 8,0, in den meisten Fällen jedoch zwischen 6 und 7.

Von jeder Urinprobe wurden nach der bereits beschriebenen Technik nach PAPANICOLAOU 2 zytologische Ausstrichpräparate angefertigt.

Bei der Auswertung erwiesen sich die Ausstriche sämtlich als unverdächtig. In keinem Falle enthielten sie Zellen, die man als tumorverdächtig hätte bezeichnen müssen. Es konnte hier auch beobachtet werden, daß der pH - Wert des Urins ohne wesentlichen Einfluß auf das Ausmaß der zellschädigenden Wirkung des Urins blieb. Allerdings muß hierbei berücksichtigt werden, daß bei den eigenen Untersuchungen der frisch gelassene Urin sofort weiter verarbeitet wurde.

In den Ausstrichen fanden sich am häufigsten Übergangsepithelien der oberflächlichen Schichten und in geringerer Anzahl auch aus den tieferen Schichten. Es konnte beobachtet werden, daß die Zellen des Übergangsepithels der tieferen Schichten in größerer Menge auftraten, wenn gleichzeitig vermehrt Leukozyten im Ausstrich vorhanden waren. Das war besonders deutlich bei 8 Personen, von denen 3 Männer in früheren Jahren angeblich eine Nierenkolik durchgemacht hatten und ein Patient an Diabetes mellitus litt.

Vereinzelte Erythrozyten waren in mehreren Präparaten und einige Leukozyten in fast allen Präparaten nachweisbar. In einigen Ausstrichen konnten aus der Niere stammende Epithelien und auch Plattenepithelien gesehen werden. In 2 Fällen fanden sich auch reichlich Spermien. 3 Präparate waren optisch praktisch völlig leer und deshalb nicht zu verwerten.

Die in dieser Untersuchungsreihe beobachteten Zellen wichen in ihrem Aussehen nicht von den beschriebenen Zellen in den Abstrichen von Leichenorganen ab.

C. Harnzytologische Untersuchungen an Patienten der Geschwulstberatungsstelle.

Die malignen Tumoren der ableitenden Harnwege und der Nieren sind gegenüber den bösartigen Tumoren anderer häufig befallener Organe wesentlich seltener. So beträgt der Anteil der bösartigen Geschwülste der Nieren und der ableitenden Harnwege an der Gesamtzahl der Krebstodesfälle bei Männern 5,6 % und bei Frauen 2,5 % (4).

Es wurde darauf verzichtet, Reihenuntersuchungen an völlig gesunden und beschwerdefreien Männern und Frauen durchzuführen, weil die Aussicht zu gering erschien, einen Tumor dieser Organe aufzudecken, wenn nicht eine sehr große Anzahl von Personen zu den Untersuchungen herangezogen würde.

Die eigenen zytologischen Untersuchungen des Urinsediments wurden bei 122 Patienten der Geschwulstberatungsstelle der AOK Berlin durchgeführt. Es sollte festgestellt werden, ob sich diese Methode bei einem mehr ausgewählten Krankengut zur Diagnostik neben den üblichen klinischen Verfahren eignet.

Die Geschwulstberatungsstelle ist eine Einrichtung zur Diagnostik von bösartigen Geschwülsten aller Organe. Jedoch handelt es sich keineswegs um eine speziell urologisch ausgerichtete Abteilung. Die Patienten gelangten hierher entweder auf Veranlassung ihrer Hausärzte, oder sie erschienen mit dem Wunsch, sich vorsorglich untersuchen zu lassen. Einige Patienten kamen mit bestimmten Beschwerden, andere wieder waren völlig beschwerdefrei.

Für die zytologischen Untersuchungen wurden aus dem allgemeinen Krankengut Patienten ausgewählt, die auf urologische Erkrankungen hinweisende Beschwerden verschiedener Art angaben. Es gelangten somit nicht nur Patienten

zur Untersuchung, bei denen eventuell der Verdacht auf einen malignen Tumor bestand. Solche Symptome waren zum Beispiel Hämaturien, dysurische Beschwerden, Schmerzen und Mißempfindungen im Bereich der Nierenlager, Flanken oder Blase. Wenn sich bei asymptomatischen Patienten, die lediglich zu einer Vorsorgeuntersuchung kamen, entsprechende klinische Hinweise oder Laborbefunde ergaben, wie etwa ein pathologisch verändertes Urinsediment, wurden sie ebenfalls zytologisch untersucht. Auch Patienten mit einer ungeklärten, stark beschleunigten BSG wurden in die Untersuchungen mit einbezogen. 4 Patienten kamen mit bereits bekanntem und behandeltem Prostatakarzinom zur Kontrolluntersuchung. Von ihnen wurde auch nur das Sediment des Spontanurins untersucht, obwohl die Verwendung des Sediments nach vorausgegangener Prostatamassage beim Prostatakarzinom eine größere Treffsicherheit ergibt (32, 37). Bei bekanntem Prostatakarzinom dürfte diese Prozedur jedoch zu gefährlich sein und wurde hier deshalb nicht angewandt. Einige Frauen hatten früher ein gynäkologisches Karzinom gehabt, welches durch Operation und Bestrahlung behandelt worden war. Sie kamen mit der Frage nach einem möglichen Rezidiv und eventuellem Einbruch in die ableitenden Harnwege. Bei allen für die zytologische Untersuchung vorgesehenen Patienten wurden Anamnese und Status erhoben, sowie Laboruntersuchungen wie BSG, Differentialblutbild und Urinstatus durchgeführt. Die Untersuchungen wurden sämtlich nachmittags vorgenommen, wodurch kein Morgenurin zur Verwendung kam. Der frisch gelassene Spontanurin wurde meist sofort, spätestens jedoch nach 30 Minuten verarbeitet. Nach der bereits beschriebenen Methodik wurden dann die Ausstrichpräparate angefertigt. Wenn der Ausstrich bei der Durchmusterung zu wenig Zellmaterial enthielt, wurde die Untersuchung wiederholt. Zur genaueren Definition erfolgte zunächst die Einteilung der Befunde nach den Klassen I

bis V. In einer tabellarischen Übersicht werden dann die Ergebnisse in 3 Klassen zusammengefaßt.

Bei Patienten mit suspekten oder eindeutig positiven zytologischen Befunden wurden die Untersuchungen natürlich wiederholt und eine intensive klinische Diagnostik eingeleitet, zum Teil auch Krankenhausbehandlung veranlaßt.

Sowohl bei zytologisch zweifelhaften Befunden, als auch bei Patienten mit eindeutig negativen zytologischen Ergebnissen im Zusammenhang mit sonstigen tumorverdächtigen Symptomen, wurden ebenfalls alle erforderlichen diagnostischen Maßnahmen durchgeführt. Hierbei handelte es sich um Laboruntersuchungen, Urinkulturen, Hohnkulturen, Tierversuch, in erster Linie jedoch um intravenöse Pyelogramme, retrograde Pyelogramme, Zystoskopien und Probeexzisionen.

Im folgenden Abschnitt sollen nun die wichtigsten Fälle und Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe geschildert werden.

Fälle mit suspekten oder positiven zytologischen Befunden.

1.) Sch.K., weiblich, 71 Jahre

Die Patientin erschien in der Geschwulstberatungsstelle wegen schmerzhaften Drückens und Brennens in der Blasegegend, besonders während und nach der Miktion. Außerdem habe sie in den letzten Monaten bei gleichbleibendem Appetit etwa 3 Kg an Gewicht abgenommen. Die allgemeine Durchuntersuchung der Patientin ergibt keine Besonderheiten. Bei der Zystoskopie findet sich jedoch ein polypöser kleiner Tumor der Urethra.

Ergebnis der Urinzytologie: Massenhaft Epithelien, darunter zahlreiche Kernatypien, zum Teil länglich ovalär ge-

formte Kerne mit Kernwandhyperchromasien und Chromatinverklumpungen. Ferner Histiozyten, Leukozyten und ganz vereinzelt Makrophagen, einzelne Erythrozyten. Beurteilung: Mehrere tumorverdächtige Zellen, Grad IV. Die in einem auswärtigen Krankenhaus später durchgeführte Probeexzision aus diesem Tumor ergab ein Plattenepithelkarzinom.

2.) St. T., männlich, 70 Jahre.

Bei diesem Patienten war vor 4 Jahren eine Elektresektion der Prostata durchgeführt worden. Die histologische Untersuchung ergab damals ein Prostatakarzinom. Anschließend erfolgte ambulante Behandlung mit Östrogenen. Der Patient stellte sich jetzt wegen mehrfach aufgetretener Hämaturien in der letzten Zeit und brennenden Schmerzen oberhalb der Symphyse vor.

In diesem Falle war die spezielle Fragestellung die Möglichkeit eines Durchbruchs des Prostatakarzinoms in die Blase.

Ergebnis der Urinzytologie: Reichlich Erythrozyten und Leukozyten. Massenhaft Zellen des Übergangsepithels. Reichlich Zellen mit tumorverdächtigen Atypien, möglicherweise vom Übergangsepithel abstammend. Beurteilung: Grad IV.

Wegen des reduzierten Allgemeinzustandes erfolgte bei diesem Patienten die weitere Durchuntersuchung stationär. Sie erbrachte folgendes Ergebnis:

Rektale Untersuchung: Etwas hochliegende, schlecht abgrenzbare, sehr unregelmäßige Prostata, die in ihrer Konsistenz sehr hart erscheint. Die Abgrenzbarkeit nach beiden Seiten ist noch relativ gut. Zustand nach Vasektomie beiderseits, äußeres Genitale unauffällig.

Intravenöses Pyelogramm: Stumme Niere rechts, sonst keine weiteren pathologischen Veränderungen nachweisbar.

Zysto - und Urethroskopie: Harnröhre bis zur Pars prosta-

tica o.B., 2 flache Seitenlappen, dann guter Übergang in die Blase. Die prostatistische Harnröhre ist verzogen, in ihrem Ende etwas nach links hochgedrängt. In der Blase, die eine Kapazität von etwa 120 ml hat, zeigt sich im Bereich der linken Seite eine deutliche Schwellung, die sich nicht sicher gegen die umgebende Schleimhaut abgrenzen läßt. In der Mitte zeigt diese Schwellung, die einen erheblichen Teil der linken Seitenwand einnimmt und nach vorn fast bis zum linken Prostatallappen reicht, eine deutlich Nekrose. Ob dieser Tumor von der Prostata ausgeht, ist sehr fraglich und kann auf Grund des zystoskopischen Befundes nicht sicher entschieden werden. Die übrige Blasenschleimhaut ist hochgradig entzündlich gereizt. Die Ostien sind nicht mit Sicherheit erkennbar. Balkenblase geringen Grades. Abstand Sphinkter - Colliculus 3 cm.

Es wurde eine Probeexzision sowohl aus dem Tumorbereich in der Blase als auch aus der pars prostatica entnommen. Die histologische Untersuchung zeigte in allen Portionen Gewebe aus einem bösartigen Tumor, der ausgedehnte Nekrosen aufwies und Erscheinungen einer Ulzeration bot. Der Tumor entspricht einem schlecht differenzierten Plattenepithelkarzinom und zeigt zum Teil eine beträchtliche Polymorphie, sowie reichlich Mitosen.

Zusammenfassend handelte es sich somit um einen malignen Tumor in der Blase (histologisch Plattenepithelkarzinom), wobei nicht sicher entschieden werden konnte, ob er von der Prostata ausging.

3.) W.C., männlich, 73 Jahre.

Der Patient kam zur Durchuntersuchung. Er gab lediglich an, vor einigen Monaten mehrmals leichte Schmerzen in der Gegend des rechten Nierenlagers verspürt zu haben. Zur Zeit bestehen keine Beschwerden.

Urinzytologie: Reichlich Erythrozyten und einige Leukozyten, sowie vereinzelt Spermien. Reichlich Zellen des Übergangsepithels, von denen einige tumorverdächtige Atypien aufweisen. Grad IV.

Die wegen dieses positiven zytologischen Befundes veranlaßte Durchuntersuchung ergab bis auf ein kleines, nicht suspektes Prostataadenom keinen pathologischen Befund.

Im intravenösen Pyelogramm fanden sich, auch nach Wiederholung mit Kompression, keine krankhaften Veränderungen. Auch die Zystoskopie ergab einen normalen Befund. Die BSG war 16/31 mm.

Die zytologische Untersuchung des Urinsediments wurde nach 4 Wochen und einem halben Jahr wiederholt. Beide Male war die Beurteilung Grad I, unverdächtig. Der Patient blieb während des beobachteten Zeitraumes weiter beschwerdefrei.

4.) G.M., männlich, 66 Jahre.

Die Untersuchung wurde wegen leichter ziehender Schmerzen in der linken Nierengegend und einer Mikrohämaturie veranlaßt. Außerdem gab der Patient an, früher längere Zeit mit Mitrolacken gearbeitet zu haben.

Urinzytologie: Reichlich Erythrozyten, einige Leukozyten. Vereinzelte Zellen mit zum Teil degenerativen Veränderungen. Vereinzelte Zellen mit angedeuteter Kernwandhyperchromasie. Beurteilung: Grad III.

Bei der allgemeinen Untersuchung ergaben sich keine Abweichungen von der Norm. Leider verweigerte der Patient die Zystoskopie und ein intravenöses Pyelogramm.

Die Kontrollen der Harnzytologie nach 4 Wochen und 1 Jahr waren beide Male Grad II, unverdächtig.

Eine Mikrohämaturie wurde nicht mehr beobachtet, Beschwer-

den waren nicht wieder aufgetreten.

5.) V.Ch., weiblich, 51 Jahre.

Vor 3 Jahren war bei der Patientin eine vaginale Totaloperation durchgeführt worden mit anschließender Nachbestrahlung. Jetzt Untersuchung wegen brennender und krampfartiger Schmerzen bei der Miktion.

Urinzytologie: Zum Teil unzureichende Kernanfärbung, einzelne nicht näher zu bestimmende Kernatypien, reichlich Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten, Grad III.

Klinische Untersuchung: Intravenöses Pyelogramm ohne pathologischen Befund. Zystoskopie: Zystitis.

Die Kontrolle des zytologischen Befundes ergab Grad II.

6.) Sch.M., weiblich, 70 Jahre.

Die Patientin hatte einmal Blut im Urin bemerkt und klagte über brennende Schmerzen in der Blasengegend.

Urinzytologie: Mehrere Leukozyten, vereinzelte Erythrozyten, wenige Zellen der oberflächlichen Schichten des Übergangsepithels mit vereinzelten, zweifelhaften Kernatypien. Grad III.

Im intravenösen Pyelogramm war die rechte untere Kelchgruppe unscharf dargestellt. Eine genaue Abklärung wäre nur durch retrogrades Pyelogramm möglich gewesen, welches von der Patientin, wie auch eine Zystoskopie verweigert wurden, da sie zu ihrem Hausarzt in Behandlung gehen wollte. Eine Urinkultur erwies sich als steril. Die BSG war 15/52 mm. Es dürfte sich vermutlich um eine chronische Pyelonephritis gehandelt haben. Die Kontrolle der Urinzytologie nach 4 Monaten und einem Jahr wurden als Grad II beurteilt.

7.) H.A., männlich, 82 Jahre.

Der Patient erschien zur Durchuntersuchung wegen dysuri-

scher Beschwerden, die seit etwa 3 Jahren bestanden.

Befund der Urinzytologie: Vereinzelte Leukozyten, wenige Übergangsepithelien mit ganz vereinzelt, wahrscheinlich degenerativen Kernveränderungen. Grad II.

Die Urinzytologie wurde nach 4 und 5 Monaten kontrolliert. Das Ergebnis war beide Male Grad II.

Bei der klinischen Untersuchung fanden sich ein Prostataadenom und 2 Blasensteine. Der Patient wurde anschließend stationär behandelt.

8.) K.M., weiblich, 68 Jahre.

Seit mehreren Monaten bestanden ziehende rechtsseitige Rückenschmerzen, gelegentlich auch brennende Schmerzen am Ende der Miktion. Der Urin sei mehrfach rötlich gefärbt gewesen.

Urinzytologie: Ganz vereinzelt Erythrozyten, massenhaft Leukozyten, reichlich Zellen des Übergangsepithels mit einigen nicht genau zu interpretierenden Kernatypien. Grad III.

2 Kontrolluntersuchungen ergaben Befunde von Grad II.

Bei der Zystoskopie fand sich vor dem linken Ostium ein linsengroßer Tumor mit glatter Oberfläche. Eine Probeexzision wurde hier entnommen und zur histologischen Untersuchung gegeben. Das Ergebnis lautete:

Unspezifische, frische, chronisch eitrige und ulzerisierende Entzündung der Harnblasenschleimhaut.

Das intravenöse Pyelogramm und das retrograde Pyelogramm sprachen für rechtsseitige pyelonephritische Veränderungen.

9.) L.O., männlich, 67 Jahre.

Der Patient klagte über leichte Schmerzen im Bereich der rechten Flanke und der Blase, besonders nach längerem Laufen. Bei Untersuchungen wurde mehrmals eine Mikrohäma-

turie festgestellt.

Urinzytologie: Vereinzelt Erythrozyten und Leukozyten. Reichlich Zellen der oberflächlichen und tieferen Schichten des Übergangsepithels. Einige Zellen weisen etwas suspekta Atypien auf. Grad III.

2 zytologische Kontrolluntersuchungen wurden als Grad II beurteilt. Durch die Zystoskopie ließen sich 2 kleine Blasensteine nachweisen. Für weitere pathologische Veränderungen bot auch das intravenöse Pyelogramm keinen Anhalt.

10.) K.Ch., weiblich, 70 Jahre.

Vor etwa einem Jahr war bei dieser Patientin die Ablatio mammae rechts wegen eines Karzinoms durchgeführt worden. Anschließend erhielt die Patientin Endoxan. Sie wurde in die Untersuchungen mit einbezogen, da bei ihr blutiger Urin beobachtet wurde.

Urinzytologie: Massenhaft Erythrozyten und Leukozyten. Reichlich Zellen der oberflächlichen und tieferen Schichten des Übergangsepithels. Vereinzelt Zellen mit atypischen Kernen, die jedoch nicht eindeutig als Tumorzellen angesprochen werden konnten. Grad III.

Das intravenöse Pyelogramm war ohne Besonderheiten. Bei der Zystoskopie stellte sich ein etwa fünfmarkstückgroßes, zottiges Gebiet dar, etwas seitlich am Blasenboden. Aus diesem Gebiet wurde Gewebe entnommen. Eine erneute Probeexzision wurde nach Behandlung durchgeführt. Die histologische Untersuchung beider Gewebeproben ergab eine chronisch fibroplastische Entzündung der Harnblase ohne Anhalt für einen malignen Tumor.

Fälle mit negativen zytologischen Befunden.

Die folgenden 4 Patienten hatten ein klinisch sicheres Prostatakarzinom. 2 Patienten befanden sich bereits seit längerer Zeit in ambulanter urologischer Behandlung. Es

ließen sich bei keinem dieser Patienten trotz wiederholter zytologischer Untersuchungen des Urinsediments tumorverdächtige Zellen nachweisen. Somit dürfte nach eigenen Erfahrungen die zytologische Untersuchung des Sediments von Spontanurin nicht zur Diagnostik von Prostatakarzinomen geeignet sein. Bei einem weiteren Patienten, der wegen einer Hämaturie untersucht wurde, konnte ein benignes Blasenpapillom diagnostiziert werden. Hier waren die zytologischen Befunde negativ.

Auch bei den übrigen Patienten, die Symptome wie Makro- oder Mikrohämaturie boten, waren die Ergebnisse aller zytologischen Untersuchungen negativ.

Die klinische Durchuntersuchung ergab als Ursache der angegebenen Beschwerden folgende Erkrankungen: Ureterstein, Kelchsteine, Blasensteine, Pyelonephritiden und Prostataadenome, jedoch keinen weiteren malignen Tumor.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß von 3 Patienten mit einem zytologischen Befund der Gruppe IV 2 Patienten einen malignen Tumor hatten.

Die zytologische Untersuchung des Spontanurins von 4 Patienten mit einem Prostatakarzinom verlief in allen Fällen negativ.

Die übrigen Patienten, bei denen Befunde von Grad I bis III erhoben wurden, hatten verschiedene urologische Erkrankungen nicht neoplastischer Art, soweit ein maligner Tumor durch klinische diagnostische Maßnahmen ausgeschlossen werden konnte.

Ohne Berücksichtigung der 4 Prostatakarzinome wurden keine "falsch negativen" zytologischen Befunde erhoben. Werden die Prostatakarzinome mit einbezogen, beträgt die Zahl der "falsch negativen" Befunde 4.

In einem Falle lag ein "falsch positives" Ergebnis vor. Die Ergebnisse dieser Untersuchungsreihe sollen nun in tabellarischer Form wiedergegeben werden:

T A B E L L E I

Klinische Diagnosen bei den zytologischen Gruppen I bis V von 122 Patienten
der Geschwulstberatungsstelle

Klinische Diagnose	Zahl der Patienten	Zytologische Gradeinteilung				
		I	II	III	IV	V
Gesamt:	122	73	63	7	3	0
Entzündliche Erkrankungen	34	17	25	5	0	0
Benigne Tumoren	1	0	1	0	0	0
Maligne Tumoren außer Prostata-Ca	2	0	0	0	2	0
Prostata-Ca	4	1	3	0	0	0
Prostataadenom	20	16	7	0	1	0
Steinerkrankungen	6	0	10	2	0	0
Andere Erkrankungen	3	2	1	0	0	0
Keine Erkrankung	48	37	15	0	0	0
Ungeklärte Fälle	4	1	3	0	0	0

T A B E L L E II

Klinische Durchuntersuchung von 38 Patienten mit suspekter
Symptomatik, Anamnese oder verdächtigen zytologischen Be-
funden.

Pat. Symptomatik		Zytologische Befunde		Klinische Diagnose

Grad				
Nr.	Erstunters. Wiederholung			

1	Makrohämaturie	II	II	Pyelonephritis
2	Makrohämaturie	II	I	Zystitis
9	Mikrohämaturie	III	II, II	Zystitis
10	Makrohämaturie	I	I	Zystitis
13	Vor 10 J. Papillom, Kontrollunter- suchung	I	II	Pyelonephritis
21	Schmerzen im Be- reich der Ure- thra	IV		Maligner Tumor der Urethra
23	Makrohämaturie	I		Prostataadenom
24	Schmerzen bei Mik- tion	III	II	Zystitis
25	Makrohämaturie	I		Verstorben, unge- klärt
26	Makrohämaturie	II		Ungeklärt
28	Makrohämaturie	III	II	Pyelonephritis
33	Pollakisurie	III	II, II	Prostataadenom und Blasenstein
35	Schmerzen in der Nierengegend	IV	I, I	Prostataadenom

TABELLE II - Fortsetzung

Symptomatik	Zytologische Befunde		Klinische Diagnose
	Grad		
	Erstunters. Wiederholung		
Makrohämaturie	III	II, II	Ulzeröse Zystitus
Makrohämaturie	II	II	Prostataadenom
Makrohämaturie, Schmerzen in der Blasengegend	IV		Maligner Tumor in der Blase
Makrohämaturie	I		Pyelonephritis
Mikrohämaturie	I	II	Zystitis
Makrohämaturie	II	I	Klinisch o.B.
Miktionsbeschwer- den	II	I	Prostatakarzinom
Miktionsschmerzen	I		Klinisch-o.B.
Palpatorisch Ver- dacht auf Prosta- takarzinom	II	II	Prostatakarzinom
Mikrohämaturie	II	II	Kelchstein
Bräunlich gefärb- tes Ejakulat	I (Urin + Ejakulat)		Klinisch o.B.
Mikrohämaturie	III	II, II	Blasenstein
Mikrohämaturie	II		Kelchstein
Mikrohämaturie	II	II	Klinisch o.B.
Mikrohämaturie	I	I	Zystitis
DD Nierenzyste bzw. Nierentumor	II	II	Ungeklärt, wahrschein- lich Nierenzyste

TABELLE II - Fortsetzung

Pat.	Symptomatik	Zytologische Befunde		Klinische Diagnose
		Grad		
Nr.	Erstunters.	Wiederholung		
99	Palpable Resistenz im re. Oberbauch, Niere?	II		Klinisch o. B.
101	Makrohämaturie	II		Blasenpapillom
102	Mikrohämaturie	II		Ureterstein
105	Behandeltes Karzi- nom der Prostata	I	I	Prostatakarzinom
108	Mikrohämaturie	II		Prostataadenom
111	Makrohämaturie, Mamma-Ca	III	II, II	Zystitis, Blasenulcer
115	Fragl. Resistenz i. Nierenlager	II		Klinisch o. B.
119	Palpatorisch Prostata-Ca bei Durchuntersuchung	II		Prostatakarzinom
121	Makrohämaturie	I		Klinisch o. B.

T A B E L L E III

Zusammenfassung der zytologischen Befunde einschließlich Kontrolluntersuchungen
mit den jeweils zugehörigen klinischen Diagnosen.

Zytologische Befunde	Maligne Tumoren außer Prostata- karzinom	Maligne Tumoren einschließlich Prostatakarzi- nom	Sonstige bzw. keine urolog. Erkrankungen
Grad I und II unverdächtig	0	4	139
Grad III zweifelhaft	0	0	7
Grad IV und V tumورverdächtig	2	2	1

IV. Diskussion

=====

Es muß hier nochmals betont werden, daß durch die zytologische Untersuchung stets eine Vermutungsdiagnose gestellt wird, die im Falle eines positiven Ergebnisses zur Einleitung einer intensiven klinischen Untersuchung führen sollte. Jeder zytologische Befund, der für einen Tumor spricht, muß erst durch histologische Untersuchung oder andere diagnostische Maßnahmen bestätigt werden, bevor eine entsprechende Therapie durchgeführt wird. Es muß hierbei bedacht werden, daß die Anzahl der "falsch positiven" Ergebnisse bei vielen Untersuchern relativ groß ist, wobei allerdings die unterschiedlichen Resultate bei den verschiedenen Abschnitten des Harntrakts berücksichtigt werden müssen.

Wie auch bei den meisten Autoren wird hier die Meinung vertreten, daß auf keinen Fall etwa eine Nephrektomie allein auf Grund eines zytologischen Befundes erfolgen sollte. Derartige Fälle sind bereits mehrfach in der Literatur erwähnt worden. Bei einem dieser Patienten wurde UK-Urin gewonnen, der im Sedimentausstrich "tumorverdächtige Zellen" enthielt. Allein dieser Befund war der Anlaß zu der anschließend durchgeführten Nephrektomie. Bei der histologischen Untersuchung fanden sich dann lediglich entzündliche Veränderungen ohne Anhalt für einen Tumor (113).

Die zytologische Untersuchung ist auf keinen Fall geeignet, einen malignen Tumor auszuschließen.

Die besten Ergebnisse bei zytologischen Untersuchungen sind erwartungsgemäß in der Gynäkologie beim Collumkarzinom erzielt worden, was zum großen Teil durch die hier besonders günstige Art der Materialentnahme bedingt ist.

Auch in der Urologie sind zytologische Untersuchungen in

verschiedener Absicht durchgeführt worden.

Mit Hilfe der Zytologie konnte im strömenden Blut von Patienten, die an Neoplasmen des Harntraktes operiert wurden, eine erhebliche Steigerung der Ausschwemmung von Tumorzellen während der operativen Manipulationen nachgewiesen werden (107).

Es sind auch Versuche unternommen worden, durch zytologische Untersuchungen von Wundspülflüssigkeit, die während Operationen von malignen Tumoren des Harntraktes gewonnen wurde, die Wahrscheinlichkeit eines Lokalrezidivs oder von Fernmetastasen vorauszusagen (58).

In der Urologie sind die Voraussetzungen für zytologische Reihenuntersuchungen wesentlich ungünstiger als in der Gynäkologie, da maligne Tumoren des Harntraktes seltener als Karzinome des Uterus und verschiedener anderer Organe auftreten (4).

Die Brauchbarkeit für Reihenuntersuchungen von beschwerdefreien Männern und Frauen wurde von verschiedenen Autoren geprüft (43, 57, 84, 106). Die Mehrheit der Untersucher kam zu dem Ergebnis, daß diese Methode sich in erster Linie für Untersuchungen von Personengruppen eignet, bei denen mit dem gehäuften Auftreten von bösartigen Tumoren des Harntraktes zu rechnen ist.

Die Ergebnisse zytologischer Untersuchungen in der Urologie schwanken je nach Art des Tumors und Organs. Die zuverlässigsten Ergebnisse wurden nach Ansicht der meisten Autoren bei Karzinomen des Übergangsepithels von Blase, Ureter und Nierenbecken erzielt (3, 11, 30, 35, 39, 88). Die Karzinome des Nierenbeckens sind zwar relativ selten, jedoch haben sie eine sehr ungünstige Prognose. Hier könnte mit Hilfe der Zytologie die Prognose durch frühzeitige Entdeckung verbessert werden.

Als wenig erfolgreich wird die Anwendung der Harnzytologie bei Tumoren des Nierenparenchyms und der Prostata angegeben (8,35,61,88,103).

In einzelnen Fällen sind allerdings auch kleine Tumoren des Nierenparenchyms durch zytologische Untersuchungen diagnostiziert worden. Bei einem Patienten konnte histologisch der Einbruch des Tumors in ein Sammelrohr beobachtet werden, und somit war der Weg der Tumorzellen in den Urin geklärt (12). Es ist also bei Tumoren des Nierenparenchyms nicht unbedingt ein Einbruch in das Nierenbecken notwendig, damit Tumorzellen in den Urin gelangen können.

Die beim Prostatakarzinom recht unterschiedlichen Angaben über den Wert der zytologischen Untersuchungen sind zum Teil abhängig von der Art der Materialgewinnung (8,31,40,101). Die besten Ergebnisse wurden durch Verwendung von Urin nach vorausgegangener Prostatamassage erzielt (34). Diese Methode wird jedoch von vielen Autoren wegen der möglichen Gefahr abgelehnt (106). Es muß aber auch betont werden, daß allein durch die Zytologie einige Prostatakarzinome entdeckt werden konnten, bei denen klinisch kein Verdacht bestand.

Zahlreiche Autoren sind der Meinung, daß die zytologische Untersuchung des Urinsediments die Methode der Wahl zur Erkennung des " Carcinoma in situ" ist (87,88,110).

Nach MELAMED und KOSS (65) müssen hierbei 2 Arten unterschieden werden. Einmal gibt es das aus unverändertem Übergangsepithel entstehende " Carcinoma in situ" und zweitens kann es aus präexistenten Papillomen hervorgehen. Während letztere Formen gewöhnlich bestimmte Symptome hervorrufen, bleiben die anderen Veränderungen klinisch stumm. Deshalb bietet sich die Anwendung von zytologischen Untersuchungen bei besonders disponierten Kreisen der Bevölkerung an, um beginnende Veränderungen rechtzeitig zu erkennen.

So wurden Untersuchungen an Arbeitern der Farbstoffindustrie, bei denen bekanntlich ein verhältnismäßig hoher Prozentsatz an Blasenkarzinomen auftritt, mit Erfolg durchgeführt (19,67).

Ein Vorteil der zytologischen Urinuntersuchung besteht darin, daß Veränderungen im Sinne eines "Carcinoma in situ" oder sehr kleine Tumoren bei der Zystoskopie noch nicht nachweisbar sind und so der Ort für die Entnahme von Gewebe zur histologischen Untersuchung nicht näher bestimmt werden kann. Dagegen werden Zellen aus dem Gebiet dieser malignen Veränderungen in verstärktem Maße exfoliiert und können dadurch mit Hilfe der Zytodiagnostik erfaßt werden.

Ein verdächtiger zytologischer Befund erfordert dann Kontrollzystoskopien in regelmäßigen Abständen.

Bei den Untersuchungen von MELAMED und KOSS (65) wurde in einigen Fällen mit positiven zytologischen Befunden schließlich nach Monaten ein Blasenkarzinom festgestellt, nachdem zunächst wiederholte Zystoskopien keinen Anhalt für einen Tumor ergeben hatten.

So ist die Urinzytologie als eine bewährte Methode zur Überwachung von Arbeitern der Farbstoffindustrie oder ähnlichen gefährdeten Personen anzusehen. Nicht unwesentlich ist hierbei auch die Tatsache, daß die Methode völlig schmerzlos ist und Komplikationsmöglichkeiten ausgeschlossen sind.

Zur Überwachung von behandelten Patienten mit malignen Tumoren des Harntrakts ist die Zytologie gut geeignet, um möglichst früh ein Rezidiv zu erkennen, bevor es klinische Erscheinungen hervorruft(44).

Auch besteht die Möglichkeit, Schlüsse aus der lokalen Wirksamkeit der Bestrahlungstherapie zu ziehen (42). Wertvolle Dienste leistet die Methode zusammen mit anderen Verfahren bei der Klärung differentialdiagnostischer

Probleme. Zum Beispiel kann mitunter durch die Zystoskopie nicht entschieden werden, ob eine Entzündung allein oder zusammen mit einem Tumor vorliegt.

Wie bei vielen Untersuchungen wird auch hier die Meinung vertreten, daß die Anwendung der Zytologie neben anderen Untersuchungsmethoden nützlich ist bei der Differentialdiagnose unklarer Veränderungen, zur Überwachung von Patienten mit behandelten Tumoren des Harntrakts und zur Kontrolle eines entsprechend disponierten Personenkreises.

Mit den eigenen Untersuchungen sollte gezeigt werden, daß die Anwendung der Urinzytologie nicht nur an urologischen Kliniken, sondern auch in Geschwulstberatungsstellen oder ähnlichen Institutionen von Vorteil sein kann. Hier kann ja ebenfalls eine engere Auswahl von Patienten für die zytologische Untersuchung getroffen werden.

Für Reihenuntersuchungen an beschwerdefreien Personen ist die zytologische Urinuntersuchung in der zur Zeit üblichen Weise nicht geeignet.

Zusammenfassung.

Einleitend wird ein Überblick über die geschichtliche Entwicklung der Zytologie, ihre Grundlagen und Anwendungsmöglichkeiten in den verschiedenen Bereichen der Medizin gegeben. Dann folgt eine eingehende Beschreibung der einzelnen zellulären Bestandteile des Urinsediments. Hier werden sowohl das normale Urinsediment, als auch die Veränderungen bei entzündlichen Prozessen, sowie bei benignen und malignen Tumoren ausführlich wiedergegeben.

Bei den eigenen Untersuchungen wurde die Technik und Färbemethode nach PAPANICOLAOU angewandt.

Folgende Untersuchungen sind durchgeführt worden:

1. Zum Studium der Zellen, die im normalen Urinsediment vorkommen, wurden Abstriche von allen Organen des Harntrakts bei 5 Leichen angefertigt. Die so erhaltenen Zellen glichen den Zellen im normalen Harnsediment und entsprechen auch den Angaben in der Literatur.

Nach eigener Auffassung ist es nicht möglich, im Urinsediment die verschiedenen Zellen des Nierenparenchyms zu differenzieren. Ebenso ist auch keine Unterscheidung der Übergangsepithelien von Blase, Ureter, Nierenbecken oder Nierenkelch möglich. Besonders interessante Formen finden sich unter den Zellen der Samenblase. Sie könnten durchaus den Verdacht auf Tumorzellen erwecken.

2. An 102 Männern wurden Reihenuntersuchungen im Rahmen von Einstellungsuntersuchungen durchgeführt, um einen eigenen Überblick über das zytologische Bild des normalen Urinsediments zu erhalten. In dieser Reihe fand sich kein einziger Ausstrich, der tumorverdächtige Zellen enthielt.

3. Der Hauptteil dieser Arbeit bestand aus harnzytologischen Untersuchungen an 122 Patienten der Geschwulstberatungsstelle. Es sollte hier geprüft werden, ob sich diese diagnostische Methode zur Anwendung bei einem ausgewählten Krankengut eignet. Auf Grund eigener Untersuchungen und Berücksichtigung der Literatur wird diese Frage bejaht.

Eine weitere Anwendungsmöglichkeit besteht in der Überwachung eines gefährdeten Personenkreises. Hierzu zählen zum Beispiel Arbeiter der Farbstoffindustrie, bei denen gehäuft Blasentumoren auftreten.

Zweckmäßig sind auch harnzytologische Untersuchungen bei Patienten, die bereits wegen eines malignen Tumors des Harntrakts behandelt wurden, um frühzeitig ein Rezidiv zu erkennen.

Eine Bedeutung hat die Methode auch neben anderen diagnostischen Verfahren zur Klärung differentialdiagnostischer Probleme in urologischen Kliniken.

Für Reihenuntersuchungen an gesunden und beschwerdefreien Personen eignet sich die Harnzytologie in der zur Zeit angewandten Form nicht, da maligne Tumoren des Harntrakts im Verhältnis zu Geschwülsten anderer Organe relativ selten sind.

Literaturverzeichnis

1. ANDERSON, W.A.D., and : Cytologic detection of cancer.
GUNN, S.A. Considerations for the future.
Comparative examination of the PA-
PANICOLAOU and acridine-orange
technics. Acta cytol. 6 : 468 (1962)
2. ANTOINE, T. : Was kann der Praktiker von der
Zytologie erwarten ?
Krebsarzt 15 : 233 (1960).
3. BASSOW, S.H. : Exfoliative cytology as an aid in
the diagnosis of early renal car-
cinoma. J.Urol. 76 : 47 (1956).
4. BAUER, K.H. und OTT, G. : Über die Krebsgefährdung des heu-
tigen Menschen. Materia Medica
Nordmark 17 : 261 (1965).
5. BEALE, L.S. : Examination of sputum from case of
cancer of pharynx and adjacent
parts. Arch.Med. 2 : 44 (1860).
5. BERNHARD, W. : Electron microscopy of tumor cells
and tumor viruses.
Cancer Res. 18 : 491 (1962).
7. BOSCHANN, H.W. : Praktische Zytologie. Walter de
Gruyter, Berlin 1960.
8. BOYER, W.F. : Carcinoma of the prostate: A cyto-
logical study. J.Urol. 63 : 334
(1950).
8. BUCHBERGER, H.G. : Endoskopie und Zytodiagnostik in
der Urologie. Dtsch.med.J. 15 :
231 (1964).

10. BUCHBERGER, H.G. und : Zur Zytodiagnostik in der Urologie.
BAUCHWITZ, M.A. : Ärztliche Mitteilungen - Deutsches
Arzteblatt 60 : 309 (1963).
11. BUNGE, R.G., and : Abnormal renal cytology.
KRAUSHAAR, L.F. J.Urol. 63 : 464 (1950).
12. BUNGE, R.G., and : An early renal malignancy, diagnosed
KRAUSHAAR, L.F. preoperatively.
J.Urol. 63 : 475 (1950).
13. BUNGE, R.G., and : Cytodynamic properties of urinary
STEIN, R.J. neoplasms. I. Cultivation in vitro
of transitional cell carcinoma of
the ureter. J.Urol. 64 : 646 (1950).
14. BUNGE, R.G. : Exfoliative cytology of transitional
cell carcinoma. J.Urol. 67 : 740
(1952).
15. BUNGE, R.G., and : Cytodynamic properties of urinary
STEIN, R.J. neoplasm in vitro of carcinoma of
the kidney. J.Urol. 69 : 18 (1953).
16. CHONE, G. und Becker, J. : Praktische Bedeutung der peripheren
Tumorzell Diagnostik. Münch. med.
Wschr. 106 : 33 (1964).
17. COB, J.P., KIEFER, J.H., : Human bladder neoplastic cells in
and WOOD, F.H. tissue culture.
J.Urol. 73 : 1039 (1955).
18. CRABBE, J.G., and : Plea for greater use of cytological
EGERTON, M.E. studies in early detection of
cancer. Brit. med. J. 5242 : 1790
(1961).

19. CRAMBE, J.G. : Cytological diagnosis of bladder tumors amongst dyestuff workers. Brit.J.industr.med. 13 : 270 (1956).
20. CRAMBE, J.G. : Cytology of voided urine with special reference to benign papilloma and some of the problems encountered in the preparation of the smears. Acta cytol. 5 : 233 (1961).
21. DE BRUX, J.D., and DUPRE - FROMENT, J. : Cytomorphology of carcinoma in situ. Acta cytol. 5 : 423 (1961).
22. DEDEN, C. : The demonstration of cancer cells in the urine as a diagnostic aid. Acta radiol. 37 : 487 (1952).
23. DEDEN, C. : Cancer cells in urinary sediment. Acta radiol. Suppl. 115 : 3 (1954).
24. DEE, A., and HANSSEN, B. : An experience in the cytopathologic diagnosis of carcinoma of the esophagus. Acta cytol. 7 : 236 (1963).
25. DIACUMAKOS, E.G., and DAY, E. : Further development of the cyto-analyzer. Acta cytol. 6 : 239 (1962).
26. DINETTE, R.M., SPROAT, F.H., and KLIMT, C.R. : Examination of smears of urinary sediment for detection of neoplasms of the bladder. Am.J.clin. Path. 25 : 1032 (1955).
27. ELEVITCH, F.R., and BRUNSON, J.G. : Identification of malignant cells in vaginal smears by cytoplasmatic fluorescence. Surg. Gynec. Obstet. 112 : 3 (1961).

28. EWELL, H.G. : Vesicular dysfunction and recurring episodes of urinary infections as clinical manifestations of diverticulosis and diverticulitis of the sigmoid. J. int. Coll. Surg. 26 : 616 (1961).
29. FAILDE, M.,
ECKERT, W.G., and
PATTERSON, J.N. : A comparison of a simple centrifuge method and the millipore filter technic in urinary cytology. Acta cytol. 7 : 199 (1963).
30. FEENY, M.J.,
MULIENIX, R.B.,
PRENTISS, R.J., and
SLATE, T.A. : Cytological studies of the urine. J. Urol. 79 : 589 (1958).
31. FERGUSON, F. : The diagnosis of tumors of the bladder by microscopic examination. Proc. N. J. Path. Soc., p.71, meeting of april 27, 1892
32. FERGUSON, J.D.,
and GIBSON, E.C. : Prostatic smear diagnosis. Brit. med. J. 1 : 822 (1956).
33. FERRARIS, A.,
D'ANDRE, E. e
CHIODI, G. : La citodiagnosa nelle neoplasie polmonari. Gior. ital. tuberc. 13 : 3 (1959).
34. FITZGERALD, N.W.,
and LADBROOK, H.S. : Cytologic diagnosis of prostatic cancer. Brit. J. Urol. 34 : 326 (1962).
35. FOOT, N.C., and
PAPANICOLAOU, G.N. : Exfoliative cytology of urinary sediments. Cancer 11 : 127 (1958).
36. FRANK, I.N. : A cytologic evaluation of the prostatic smear in carcinoma of the prostate. J. Urol. 73 : 128 (1955).

37. FRANK, I.N.,
and SCOTT, W.W. : The cytodiagnosis of prostatic carcinoma.
J. Urol. 72 : 983 (1958).
38. GRAHAM, R.H.,
and MEIGS, J.V. : The value of the vaginal smear.
Amer. J. Obstet. Gynec. 58 : 843 (1943).
39. GÜTTER, W. und
HASCHKE, H. : Die zytologische Diagnostik maligner Tumoren des Harntraktes.
Urol. 43 : 218 (1950).
40. GUNN, S.A.,
and AYRE, E.J. : Clinical application of cytology to prostatic cancer. J. Urol.
72 : 722 (1954).
41. HAAM, E. von : Some observations in the field of exfoliative cytology. Am. J. clin. Path. 24 : 652 (1954).
42. HAAM, E. von,
and ESHBAUGH, D. : The usefulness of cytological studies in follow-up of cancer patients. Cancer Res. 11 : 287 (1951).
43. HAAM, E. von. : A comparative study of the accuracy of cancer cell detection by cytological methods. Acta cytol. 6 : 508 (1962).
44. HARRISON, J.H.,
and BOTSFORD, T.W. : The use of the smear in the diagnosis and management of neoplasms of the kidney and bladder. Surg. Gynec. Obstet. 92 : 129 (1951).
45. HARPST, H.C., WARE, E.,
MISENBERG, J.B.,
and O'DELL, J.B. : Exfoliative cytology of the urinary tract. Evaluation of the millipore technic. Acta cytol. 5 : 195 (1961).

46. HAZARD, J.B.,
LAWRENCE, J., and
BELOVICH, D. : Exfoliative cytology of the urine
with special reference to neoplasia
of the urinary tract.
J. Urol. 78 : 182 (1957).
47. HENGESH, J.W.,
Mc. GREW, E.A., and
NANOS, S. : Malignant cells in the peripheral
blood of experimental animals.
Acta cytol. 6 : 143 (1962).
48. HENNING, N. : Intern. Symposium über klin. Zytodiagnostik,
Erlangen 1957, Thieme
Stuttgart 1958.
49. KNOERNSCHILD, H.E.,
and CAMERON, A.B. : Mucosal smear cytology in the detection
of colonic carcinoma.
Acta cytol. 7 : 233 (1963).
50. KNUDTSON, K.P. : Mucolytic action of hyaluronidases
on sputum for the cytological
diagnosis of lung cancer. Acta
cytol. 7 : 59 (1963).
51. KOSS, L.G. : The coming of age of cytology. Acta
cytol. 5 : 309 (1961).
52. KRAUSHAAR, F.,
BRADBURY, J.T., and
BROWN, W.E. : The vaginal smear in population
screening for uterine carcinoma.
Amer. J. Obstet. Gynec. 58 : 447
(1950).
53. LAMBLING, A. und
RICHER, Cl. : Die Zytodiagnostik des Magenkarzinoms.
Intern. Symposium über klin.
Zytodiagnostik. Erlangen 1957,
Thieme, Stuttgart 1958.

54. LEITNER, E. : Allgemeine Pathologie, Thieme, Stuttgart 1959.
55. LISA, J.R., and GIOIA, J.D. : Surface spread of carcinoma: Report of two cases in renal pelvic tumors. J. Urol. 71 : 682 (1954).
56. LIU, W. : Fluorescence microscopy in exfoliative cytology. Amer.M.A. Arch. Path. 71 : 286 (1961).
57. MACFARLANE, E.W. : Some pathologic conditions affecting urine cytology. Acta cytol. 7 : 196 (1963).
58. MALMGREN, R.A., CHU, F.W., DEL VECCHIO, P.R., and SMITH, R.R. : An evaluation of the characteristics of cancer cells in wound washings. Acta cytol. 6 : 335 (1962).
59. MC CREA, L.E. : Silicone flotation: A more accurate method for the isolation of exfoliated malignant cells of carcinoma in the urinary tract. J. Urol. 85 : 1006 (1961).
60. MC DONALD, J.R. : Exfoliative cytology in genitourinary and pulmonary diseases. Amer. J. clin. Path. 24 : 684 (1954).
61. MC DONALD, J.R., ANDUJAR, J., CLARK, R.L., and COLLINS, V.P. : Value of exfoliative cytology in the diagnosis of cancer. Amer. J. clin. Path. 24 : 688 (1954).
62. MC DONALD, J.R. : Exfoliative cytology: A realistic appraisal. Amer. J. clin. Path. 26 : 303 (1956).

63. Mc GREW, E. : Concentration of cells from body fluids for the cytologic study. Amer. J. clin. Path. 24 : 1025 (1954).
64. MEISSEL, A. : Cytology of carcinoma of the kidney. Acta cytol. 7 : 239 (1963).
65. MELAMED, M.R., and KOSS, L.G. : Cytohistological observations on developing carcinoma of the urinary bladder in man. Cancer 13 : 67 (1960).
66. MELLORS, R.C., GLASSMAN, A., and PAPANICOLAOU, G.N. : A microfluorometric scanning method for the detection of cancer cells in smears of exfoliated cells. Cancer 5 : 458 (1952).
67. MEZERA, R., MELICK, W., and NARYKA, J. : Correlation of the Papanicolaou urinary smear with observation cystoscopy on some workers exposed to a chemical carcinogen. J. Urol. 84 : 317 (1960).
68. MÜLLER, F.v. und SEIFERT, O. : Taschenbuch der Medizinisch-klinischen Diagnostik. 67. Auflage J.F. Bergmann, München 1959.
69. NEDELKOFF, B., CHRISTOPHERSON, W.H., and HARTER, J.S. : A method for demonstrating malignant cells in the blood. Acta cytol. 5 : 203 (1961).
70. PAPANICOLAOU, G.N. : A new procedure for staining vaginal smears. Science 95 : 438 (1942).

71. PAPANICOLAOU, G.N. : A general survey of the vaginal smear and its use in research and diagnosis. Amer. J. Obstet. Gynec. 51 : 316 (1946).
72. PAPANICOLAOU, G.N., and MARSHALL, V.F. : Urine sediment smears as a diagnostic procedure in cancers of the urinary tract. Science 101 : 519 (1945).
73. PATZELT, V. : Histologie, Urban und Schwarzenberg, Wien 1948.
74. PETERS, H. : The prostatic smear and its clinical usefulness. J. Urol. 66 : 770 (1951).
75. PICKREN, J.W., and BURKE, E.M. : Adjuvant cytology to frozen sections. Acta cytol. 7 : 164 (1963).
76. PIMENTA De MELLO, R. : A new method for detection of cancer cells in peripheral blood using the Bertalanffy-fluoro-chrome method. Acta cytol. 7 : 62 (1963).
77. PINEDA, E.P., and RUTENBERG, A.M. : A cytochemical study of DPNH-diaphorase activity in exfoliated cancerous and noncancerous cells in man. Acta cytol. 7 : 320 (1963).
78. POUCHET, F.A. : Théorie positive de l' ovulation spontanée et de la fécondation des mammifères et de l' espèce humaine, basée sur l' observation de toute la série animale. J.B. Bailliere, Paris 1847.

79. POWDER, J.R.,
MAIB, Z.M., and
JOUNG, J.D. : Cytological examination of the
urine sediment as an aid to diag-
nosis of epithelial neoplasms of
the upper urinary tract. J. Urol.
84 : 666 (1960).
80. PRESTI, J.C.,
and WEYRAUCH, H.M. : Papanicolaou examination of urine
in diagnosis of urinary cancer. I.
As a test in mass screening.
J. Urol. 73 : 430 (1955).
81. QUERO, R., and
NASO, C. : A rapid method useful in the
diagnosis of Paget's disease of
the nipple. J. Invest. Dermat.
31 : 307 (1958).
82. RAUBER, A. und
KOPSCH, F. : Lehrbuch und Atlas der Anatomie
des Menschen, 19. Auflage, Band I
und II, Thieme, Stuttgart 1955.
83. REAGAN, I.W.,
and MOORE, R.D. : Morphology of the malignant
squamous cell. A study of six
thousand cells derived from
squamous cell carcinomas of the
uterine cervix. Amer. J. Path.
28 : 105 (1952).
84. RIABOFF, P.J. : Detection of early prostatic and
urinary tract cancer in asymptoma-
tic patients fifty years of age
and over. J. Urol. 72 : 62 (1954).
85. RIEGEL, R. : Zytologie der serösen Höhlen.
Intern. Symposium über klinische
Zytdiagnostik. Erlangen 1957,
Thieme, Stuttgart 1958.
86. ROVSING, F. : Arch. klin. Chir. 49 : 40 (1895).

7. SEYBOLDT, J.F. : Cytology in the detection of cancer of the genitourinary tract. Bulletin of Cancer Progress, 6 : 131 (1956).
8. ROLAND, S.J., and MARSHALL, V. F. : The reliability of the Papanicolaou technique when cancer cells are found in the urine. Surg., Gynec. Obstet. 104 : 41 (1957).
9. RUBIN, D.K., and FROST, J.K. : The cytologic detection of ovarian cancer. Acta cytol. 7 : 191 (1963).
10. RUSSELL, W.O., NEICHARDT, H.W., MOUNTAIN, C.F., GRIFFITH, L.F., and CHANG, J.P. : Cytodiagnosis of lung cancer. Acta cytol. 7 : 1 (1963).
1. RYAN, R.F., WOOLNER, L.B., and BEAHR, O.H. : Exfoliative cytology in the preoperative diagnosis of parotid tumors. J. clin. Path. 24 : 682 (1954).
2. SACCOMANNE, G., and SAUNDERS, R.P. : Concentration of carcinoma or atypical cells in sputum. Acta cytol. 7 : 305 (1963).
3. SANDERS, W.R. : Cancer of the bladder. Edinburgh M. J. 111 : 273 (1864).
4. SANDKÜHLER, St. und STREICHER, H.J. : Zur Zytodiagnose maligner Tumoren Zytodiagnose aus Schleimhautabstrichen. Dtsch. med. Wschr. 74 : 1496 (1949).
5. SANDLER, H.C. : The detection of early cancer of the mouth by exfoliative cytology. Acta cytol. 5 : 191 (1961).

96. SANDLER, H.C. : Veterans administration cooperative study of oral exfoliative cytology. Acta cytol. 7 : 180 (1963).
97. SCARPELLI, D.G. : The cytology of degenerative and inflammatory lesions. Acta cytol. 5 : 206 (1961).
98. SCHADE, R.O. : Die Zytologie und Histologie des Frühkarzinoms des Magens. Intern. Symposium über klin. Zytodiagnostik. Erlangen 1957. Thieme, Stuttgart 1958.
99. SELBACH, G.S., and BONDAR, M. : Cytological filtration technics. Acta cytol. 6 : 311 (1962).
100. SELBACH, G., and HAAM, E.v. : The clinical value of oral cytology. Acta cytol. 7 : 337 (1963).
101. SILBERBLATT, J.M., and SOLOMON, C. : Exfoliative cytology as a screening method in prostatic carcinoma. J. Urol. 75 : 734 (1956).
102. SILVA-INZUNZA, E., and COUTTS, W. : Cytology in clinically benign cases of prostatic hypertrophy. J. Urol., 77 : 648 (1957).
103. SOLOMON, C., and AMELAR, R.D. : Exfoliative cytology of the urinary tract. A new approach with reference to the isolation of cancer cells and the preparation of slides for study. J. Urol. 80 : 374 (1958).
104. SOLOMON, C., SILBERBLATT, J.M., and HYMAN, R.M. : Comparison of dry smear technics with wet technics for the cytologic study of the urine. Amer. J. clin. Path. 27 : 601 (1956).

5. SPJUT, H.J., and NAVGULIS, A.R. : The silicone-foam enema: A source for exfoliative cytological specimens. *Acta cytol.* 7 : 79 (1963).
6. SUPPAN, A. : Über den Wert der Zytodiagnostik in der Urologie. *Urol. int.* 12 : 307 (1961).
7. SUPPAN, A. : Zum Tumorzellennachweis im Blutkreislauf bei urologischen Tumoren. *Urol. int.* 15 : 99 (1963).
8. UNDRITZ, E. : Mitose und Polyploidie: Internationales Symposium über klinische Zytodiagnostik. Erlangen 1957, Thieme, Stuttgart 1958.
9. UMIKER, W.O. : Cytologic diagnosis of carcinoma of the urinary bladder by fluorescence microscopy. *Acta cytol.* 5 : 245 (1961).
10. UMIKER, W.O., LAPIDES, J., and SOURENNE, R. : Exfoliative cytology of papillomas and intraepithelial carcinomas of the urinary bladder. *Acta cytol.* 6 : 255 (1962).
11. WALSHE, W.H. : Diagnosis of disease of the lung. Saunders, London 1843.
12. WELLMANN, K.F., Mc. DERMOTT, and GRAY, F.H. : An evaluation of acridine-orange fluorescence microscopy in cytology. *Acta cytol.* 7 : 111 (1963).

113. WEYRAUCH, M.H.,
and PRESTI, J. C.
: Papanicolaou examination of urine
in diagnosis of urinary cancer:
Two false positives in diagnosis
of renal carcinoma. J. Urol.
75 : 581 (1956).
114. WIED, G.L., and
MANGLANO, J. I.
: A comparative study of the Papani-
colaou technic and the acridine-
orange fluorescence method. Acta
cytol. 6 : 554 (1962).
115. ZINSER, H.K.
: Die Zytodiagnostik in der Gynäko-
logie.
Gustav Fischer, Jena 1951.

Anhang

Alle folgenden Fotos stammen von Präparaten, die nach PAPANICOLAOU gefärbt wurden. Die Vergrößerung bei allen Aufnahmen beträgt etwa 300 X.

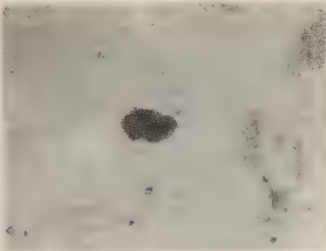


Bild 1: Zwei neben -
einanderliegende
Hauptstückepithelien.

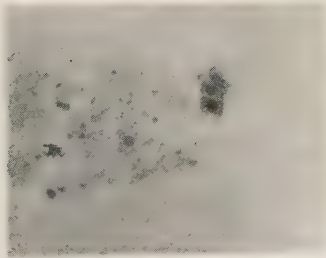


Bild 2: Drei zusammen -
hängende Sammelrohr -
zellen

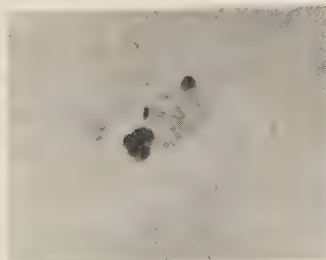


Bild 3: Gruppe von
Zellen aus den tieferen
Schichten des Übergangs -
epithels

II

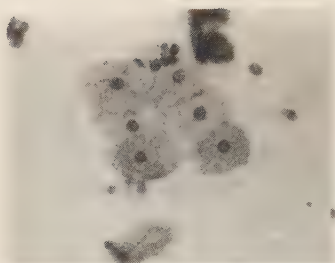


Bild 4: Zellen der ober -
flächlichen Schicht
der männlichen Urethra
(Pars cavernosa)

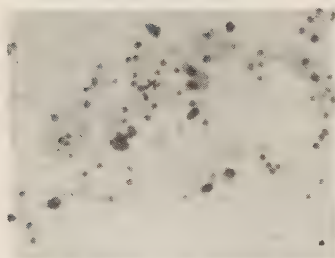


Bild 5: Prostatazellen
mit Erythrozyten in der
Umgebung

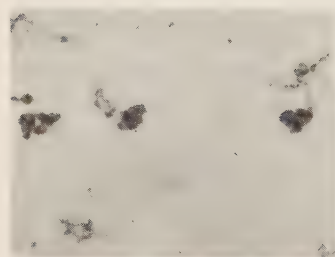


Bild 6: Zellen aus der
Samenblase mit eben
erkennbaren gelblichen
Granula im Zytoplasma

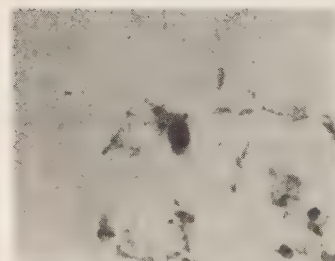


Bild 7: Zelle aus der
Samenblase mit großem
Kern und angedeuteten
gelblichen Granula im
Zytoplasma

III

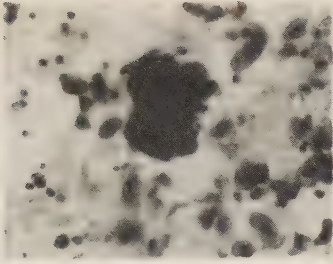


Bild 8: Haufen von
Tumorzellen
(Blasenkarzinom)

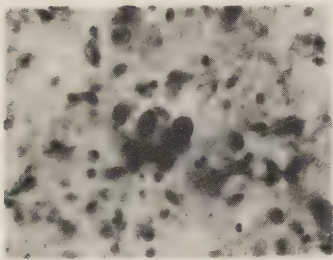


Bild 9: Tumorzell -
gruppe
(Blasenkarzinom)

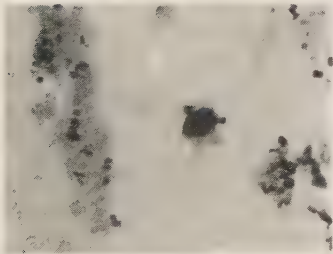


Bild 10: Tumorzelle
aus einem Urinsediment
bei Blasenkarzinom

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof.
Dr. med. W. B r o s i g ,Direktor der
Urologischen Klinik der Freien Universität
Berlin, für die Überlassung des Themas und
zahlreiche wertvolle Hinweise bei seiner
Bearbeitung danken.

Ebenfalls zu Dank verpflichtet bin ich Herrn
Prof. Dr. med. W. M a B h o f f ,Direktor
des Pathologischen Instituts der Freien
Universität Berlin, für die Hilfe bei der
Anfertigung von mikrophotographischen Aufnahmen
und der Abstriche von Leichenorganen im
Pathologischen Institut.

Weitere Unterstützung wurde mir zuteil durch
Herrn Dr. med. A. H a u g e ,Oberarzt der
Urologischen Klinik der Freien Universität
Berlin, Herrn Dr. med. H. Z u b k e und Herrn
Dr. med. D. L o o s von der Geschwulstbera-
tungsstelle der A O K - Berlin, sowie Herrn
Dr. med. S c h m i d t , Werksarzt der Firma
S i e m e n s und H a l s k e , Berlin.

L E B E N S L A U F

=====

Als Sohn des Kaufmanns Werner Loeprick wurde ich am 9. Mai 1937 in Berlin geboren.

Nach Beendigung der Grundschulzeit und Absolvierung der Oberschule bestand ich im August 1956 die Reifeprüfung.

Im gleichen Jahre wurde ich an der Medizinischen Fakultät der Freien Universität immatrikuliert. Hier bestand ich zunächst die ärztliche Vorprüfung und am 22. November 1963 die ärztliche Prüfung.

Während der ersten acht Monate der Medizinalassistentenzeit war ich an der Urologischen Klinik der Freien Universität Berlin tätig. Weitere acht Monate arbeitete ich als Medizinalassistent auf der Inneren Abteilung des Gertrauden-Krankenhauses Berlin.

Auf der Gynäkologischen Abteilung des DRK-Krankenhauses Jungfernheide Berlin und auf der Chirurgischen Abteilung des Augusta-Viktoria-Krankenhauses Berlin war ich jeweils vier Monate als Medizinalassistent tätig.

Nach Erlangung der Approbation als Arzt bin ich seit dem 1. April 1966 als Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Gertrauden-Krankenhauses Berlin-Wilmersdorf angestellt.

